

## AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID

(Stand 17.8.2022)

Koczulla, AR<sup>1</sup>, Ankermann, T<sup>11</sup>, Behrends, U<sup>18</sup>, Berlit, P<sup>6</sup>, Berner, R<sup>22</sup>, Böing, S<sup>8</sup>, Brinkmann, F<sup>11</sup>, Frank, U<sup>20</sup>, Franke, C<sup>7</sup>, Glöckl, R<sup>1</sup>, Gogoll, C<sup>1</sup>, Häuser, W<sup>17</sup>, Hohberger, B<sup>25</sup>, Huber, G<sup>24</sup>, Hummel, T<sup>13</sup>, Köllner, V<sup>27</sup>, Krause, S<sup>28</sup>, Kronsbein, J<sup>2</sup>, Maibaum, T<sup>3</sup>, Otto-Thöne, A<sup>21</sup>, Pecks, U<sup>19</sup>, Peters, EMJ<sup>4,5</sup>, Peters S<sup>24</sup>, Pfeifer, M<sup>1</sup>, Platz, T<sup>8</sup>, Pletz, M<sup>12</sup>, Powitz, F<sup>9</sup>, Rabe, KF<sup>1</sup>, Scheibenbogen C<sup>16</sup>, Schneider, D<sup>22</sup>, Stallmach, A<sup>10</sup>, Stegbauer, M<sup>2</sup>, Tenenbaum, T<sup>26</sup>, Töpfer N<sup>26</sup>, von Versen-Höyneck, F<sup>23</sup>, Wagner, HO<sup>3</sup>, Waller, C<sup>15</sup>, Widmann, CN<sup>21</sup>, Winterholler, C.<sup>20</sup>, Wirtz, H<sup>1</sup>, Zwick, R<sup>14</sup>

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 (DGUV)
- 3 Deutsche Gesellschaft f. Allgemeinmedizin und Familienmedizin (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 (DGK)
- 8 Deutsche Gesellschaft f. Neurorehabilitation (DGNR) und Redaktionskomitee S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation
- 9 Berufsverband der Pneumologen (BdP)
- 10 Deutsche Gesellschaft f. Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutsche Gesellschaft f. Infektiologie (DGI)
- 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 Charité Fatigue Centrum, Charité Berlin
- 17 Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
- 18 Chronische Fatigue Centrum, 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)

Koordinierender und korrespondierender Autor: Koczulla, A. Rembert, die Leitlinie wurde über die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie angemeldet und koordiniert.

Im Rahmen der AWMF-Task Force COVID-19-Leitlinien erfolgte die methodische Unterstützung durch M. Nothacker, AWMF-IMWi. Der fertiggestellte Leitlinienentwurf konnte von der AWMF Task Force kommentiert werden.

Die Leitlinie wurde final von allen beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Kommentare wurden zum Teil schon übernommen bzw, werden bei der nächsten Aktualisierung diskutiert

Kapitel Kardiologie 1. Auflage erstellt durch Herrn Prof. Zeiher (nicht aktualisiert)

Abstract:

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat 2021 die AWMF 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 bzw. Post-COVID-Symptome, diagnostische Ansätze und Therapien.

Neben der allgemeinen und konsentierten Einführung wurde ein fachspezifischer Zugang gewählt, der den aktuellen Wissensstand zusammenfasst.

Die Leitlinie hat einen explizit praktischen Anspruch und wird basierend auf dem aktuellen Wissenszugewinn vom Autorenteam weiterentwickelt und adaptiert.

The German Society of Pneumology initiated 2021 the AWMF S1 guideline Long COVID/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 COVID/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.

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Long/Post-COVID-Syndrom</b> .....	<b>11</b>
2.1 Definition der Begrifflichkeiten .....	11
2.2 Prävalenz von Long/Post-COVID-Symptomen .....	12
<b>3 Kernaussagen</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Pathogenese</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Medikamentös therapeutische Intervention und Vakzination</b> .....	<b>14</b>
<b>6 Versorgungsalgorithmus</b> .....	<b>15</b>
6.1 Primärärztliche (hausärztliche) Versorgung .....	15
6.2 Funktioneller Status.....	15
<b>7 Infektiologisch/immunologische Aspekte</b> .....	<b>16</b>
7.1 Persistenz von Viren bzw. Virusbestandteilen.....	16
7.2 Anhaltende Immunaktivierung/Autoantikörper .....	17
7.3 Diagnostikempfehlungen .....	17
7.4 Offene Fragen in der Infektiologie .....	18
<b>8 Allgemeinmedizinische Aspekte</b> .....	<b>18</b>
8.1 Einleitung .....	18
8.2 Brauchen geriatrische Patient*innen ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?.....	19
8.3 Offene Fragen.....	20
<b>9 Fatigue</b> .....	<b>20</b>
9.1 Einleitung .....	20
9.2 Pathophysiologische Überlegungen.....	21
9.3 Diagnostikempfehlungen .....	22

9.4	Therapieoptionen .....	23
9.5	Offene Fragen zur Fatigue .....	24
<b>10</b>	<b>Schmerzen .....</b>	<b>24</b>
10.1	Empfehlungen zur Diagnostik.....	25
10.2	Therapieoptionen .....	25
10.3	Offene Fragen zum Schmerz.....	26
<b>11</b>	<b>Dermatologische Aspekte.....</b>	<b>26</b>
11.1	Einleitung .....	26
11.2	Pathogenese dermatologischer Symptome bei Long/Post-COVID.....	26
11.3	Diagnostikempfehlungen .....	27
11.4	Therapieoptionen .....	27
11.5	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen in der Dermatologie .....	28
11.6	Offene Fragen in der Dermatologie .....	28
<b>12</b>	<b>Reproduktionsmedizinische Aspekte.....</b>	<b>28</b>
12.1	Einleitung .....	28
12.2	Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die weibliche Fertilität .....	29
12.3	Einfluss der COVID-19-Impfung auf die weibliche Fertilität..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
12.4	Empfehlung .....	30
12.5	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	31
<b>13</b>	<b>HNO-spezifische Aspekte.....</b>	<b>33</b>
13.1	Riechstörungen .....	33
13.1.1	Einteilung .....	33
13.1.2	Diagnostikempfehlungen .....	33
13.1.3	Endoskopische Untersuchung der Nase / Bildgebung .....	33
13.2	Therapieoptionen .....	34
13.3	Offene HNO-Fragen .....	34
<b>14</b>	<b>Kardiologische Aspekte .....</b>	<b>35</b>

14.1	Diagnostische Maßnahmen.....	36
14.2	Therapieoptionen .....	36
14.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	37
14.4	Offene kardiologische Fragen.....	39
<b>15</b>	<b><i>Neurologische Aspekte.....</i></b>	<b>39</b>
15.1	Einleitung .....	39
15.2	Diagnostikempfehlungen .....	40
15.3	Therapieoptionen .....	42
15.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	42
15.5	Offene neurologische Fragen .....	42
<b>16</b>	<b><i>Neuropsychologische Aspekte .....</i></b>	<b>42</b>
16.1	Einleitung .....	42
16.2	Diagnostikempfehlungen .....	43
16.3	Therapieoptionen .....	43
16.4	Häufig gestellte praxisrelevante Frage.....	44
16.5	Offene neuropsychologische Frage.....	44
<b>17</b>	<b><i>Ophthalmologische Aspekte.....</i></b>	<b>44</b>
16.1.	Einleitung .....	44
17.1	Diagnostikempfehlung.....	45
17.2	Therapieoptionen .....	46
17.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....	46
<b>18</b>	<b><i>Pädiatrische Aspekte.....</i></b>	<b>47</b>
<b>19</b>	<b><i>Pneumologische Aspekte.....</i></b>	<b>50</b>
19.1	Diagnostikempfehlungen .....	50
19.1.1	Dyspnoe/thorakale Beschwerden.....	50
19.1.2	Schlafmedizinische Störungen (Ein-, Durchschlaf-, Konzentrationsstörung):.....	51
19.1.3	Husten.....	51

19.2	Therapieoptionen .....	52
19.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen .....	52
19.4	Offene pneumologische Fragen: .....	54
<b>20</b>	<b>Psychische Aspekte .....</b>	<b>55</b>
20.1	Einleitung .....	55
20.1.1	Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen mit dem Long-/Post-COVID-Syndrom ....	55
20.1.2	Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen bei Long/Post-COVID .....	55
20.2	Behandlungsoptionen .....	59
20.3	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen .....	60
20.4	Offene psychosomatische und psychiatrische Fragen .....	61
<b>21</b>	<b>Rehabilitation .....</b>	<b>62</b>
21.1	Einleitung .....	62
21.2	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen .....	63
21.3	Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation .....	68
21.4	Häufig gestellte praxisrelevante Fragen zur indikationsspezifischen Rehabilitation .....	69
21.4.1	Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten / Beruf .....	72
21.4.2	Wiederaufnahme des (Leistungs-)Sports .....	75
<b>22</b>	<b>Long/Post-COVID und Bewegungstherapie .....</b>	<b>75</b>
22.1	Offene Fragen in der Bewegungstherapie .....	77
<b>23</b>	<b>Begutachtung .....</b>	<b>78</b>
23.1	Offene Fragen in der Begutachtung .....	78
<b>24</b>	<b>Schlussbemerkungen .....</b>	<b>78</b>
<b>25</b>	<b>Supplement .....</b>	<b>80</b>
25.1	Primärärztliche Versorgung / Allgemeinmedizinischer Leitfaden .....	80
25.2	Empfehlungen zu häufigen Symptomen (Allgemeinmedizin) .....	80
25.2.1	Fatigue .....	80
25.2.2	Dyspnoe (Ruhe –/Belastung-) Husten .....	81
25.2.3	Kopfschmerzen .....	81

25.2.4	Riech- und Schmeckstörungen.....	81
25.2.5	Schlafstörungen .....	81
25.2.6	Allgemeine Schmerzen.....	82
25.2.7	Psychische Beschwerden .....	82
	<b>Supplement Logopädie.....</b>	<b>83</b>
26.1	<b>Kognitive Kommunikationsstörungen.....</b>	<b>83</b>
26.2	<b>Dysphagien.....</b>	<b>83</b>
26.3	<b>Dysphonien .....</b>	<b>84</b>
26.4	<b>Refraktärer Husten .....</b>	<b>85</b>
<b>27</b>	<b>Supplement Neuropsychologische Aspekte.....</b>	<b>87</b>
27.1	<b>Anamnese, kognitives Screening .....</b>	<b>87</b>
27.1.1	Personen unter 60 Jahren.....	87
27.1.2	Bei Personen ab 60 Jahren:.....	87
27.2	<b>Einstufung neurokognitiver Ergebnisse.....</b>	<b>88</b>
27.3	<b>Ergänzung pädiatrisches neuropsychologisches Konsil .....</b>	<b>88</b>
27.4	<b>Häufig gestellte praxisrelevante Fragen.....</b>	<b>89</b>
<b>28</b>	<b>Abbildungen .....</b>	<b>91</b>
28.1	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>29</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>100</b>
<b>30</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>119</b>

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. Zeitnahe Aktualisierungen sollen bei Zunahme der Evidenz durchgeführt werden.

**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) ist für die Pandemie mit der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) verantwortlich, die zu globalen Krisen mit hohem Ressourcenverbrauch in Gesundheitssystemen geführt hat. COVID-19 (ICD U07.1) ist heute als Multiorgan-Krankheit mit einem breiten Spektrum von Manifestationen anerkannt. Ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, gibt es nach einer akuten COVID-19-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*) [1] und bei Persistenz von mehr als zwölf Wochen als Post-COVID-Syndrom bezeichnet werden (Abbildung 2). Im Folgenden wird von Long/Post-COVID gesprochen, wenn nicht explizit zwischen Long COVID und Post-COVID-Syndrom differenziert wird.

Im ICD-10-GM findet sich der „post-COVID-Zustand nicht näher bezeichnet“ unter den Schlüsselnummern für besondere Zwecke als U09.9! hinterlegt. Diese Schlüsselnummer ist nur dann zu verwenden, wenn eine anderenorts klassifizierte Störung in Zusammenhang mit einer vorausgegangenen COVID-19 steht, aber COVID-19 nicht mehr vorliegt.

Die Häufigkeit des Post-COVID-Syndroms variiert je nach untersuchter Patient\*innenpopulation und den verwandten diagnostischen Instrumenten sowie Vergleichspopulation. So wird dieses in Untersuchungen, in denen Patient\*innen selbst ihre Symptome angeben, höher eingeschätzt. Allerdings suchen nur ca. 6% der Menschen nach akuter SARS-CoV-2-Infektion eine hausärztliche oder fachärztliche Betreuung auf [2]. Die Häufigkeit korreliert mit dem Ausmaß von Komorbiditäten [3, 4]. Somatische oder psychosomatische Beschwerden in der Anamnese bzw. eine hohe psychosoziale Belastung begünstigen die Manifestation eines Long/Post-COVID-Syndroms. Darüber hinaus wird die in Studien ermittelte Häufigkeit durch das Studiendesign, einschließlich

der Rekrutierungsstrategie, der eingesetzten Fragebögen, der Geschlechterverteilung und der Kriterien der Genesung beeinflusst [5].

Wahrscheinlich sind in der Gesamtgruppe aller Patient\*innen mit einem Long/Post-COVID-Syndrom mindestens vier Subtypen zu unterscheiden:

1. Patient\*innen, die wegen einer COVID-19-Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurden und an einem "Post-Intensive-Care-Syndrom" (PICS) [6] leiden,
2. Patient\*innen, die in der Folge der COVID-19-Erkrankung mit zeitlicher Latenz an Folgekrankheiten wie z. B. kardiovaskulären Komplikationen, kognitiven Leistungsstörungen oder einer post-traumatischen Belastungsstörung erkranken,
3. Patient\*innen, die vor allem aufgrund einer deutlichen Erschöpfungssymptomatik und Belastungsinsuffizienz mit/ohne Dyspnoe anhaltend in ihrer Teilhabe am Sozial- und Arbeitsleben deutlich beeinträchtigt sind sowie
4. Patient\*innen mit unterschiedlichen Beschwerden, die in ihrem Alltag nicht wesentlich beeinträchtigt sind.

In der Betreuung der Patient\*innen mit Long/Post-COVID besteht die Herausforderung, zwischen SARS-CoV-2-bedingten unmittelbaren somatischen und psychischen Störungen, Verschärfung vorbestehender Morbiditäten sowie pandemiebedingten psychosozialen Belastungsfolgen zu differenzieren. Die umfangreiche Forschung zu Long und Post-COVID 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 Rehabilitation betroffener Patient\*innen an dieser Beispielerkrankung entwickelt werden, mit möglichst breiter Wirkung für die medizinischen Versorgung.

Die genauen Ursachen für Long/Post-COVID sind bislang nicht bekannt. Eine Persistenz des Virus bzw. von Virusbestandteilen über Wochen und Monate könnte eine Rolle spielen [7, 8]. Weitere mögliche virusinduzierte Pathomechanismen sind andauernde postinfektiöse strukturelle Gewebeschäden, inklusive Endothelschaden und gestörte Mikrovaskularisierung, Hyperkoagulabilität und Thrombosen, chronische Immundysregulation mit (Hyper-) Inflammation und/oder Autoimmunität und Dysregulation des Renin–Angiotensin–Aldosteron-Systems (RAAS) [9, 10]. Ferner wurden gewebsschädigungsbedingte, fokale und diffuse, direkte und indirekte Veränderungen des Metabolismus in verbundenen Hirngebieten als Ursachen kognitiver Leistungsminderungen beim Post-COVID-Syndrom in Studien nahegelegt. Neben virusinduzierten Veränderungen können auch Nebenwirkungen der COVID-19-Therapie zu Langzeitfolgen führen [9-12].

Bislang fehlen für viele klinische Probleme noch pathophysiologische Erklärungen und auch Evidenzen aus klinischen Studien. Diese Leitlinie spiegelt den aktuellen Wissensstand bei Erstellung wider. Die S1-Leitlinie adressiert nach COVID-19 neu aufgetretene oder persistierende bzw. intensivierte Symptome. In der Betrachtung dieser Symptome sollten regelhaft differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden und abgeklärt werden.

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

Patient\*innen mit Long/Post-COVID 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 Viren wie beispielsweise Humanes Herpesvirus (HHV), Influenzaviren oder Rickettsien sind Verursacher einer post-infektiösen Fatigue-Symptomatik [13-15]. Das Vollbild eines post-infektiösen Chronischen Fatigue-Syndroms (synonym Myalgische Encephalomyelitis, kurz ME/CFS) (ICD-10 G93.3) ist möglich, die genauen Mechanismen bedürfen noch der weiteren Erforschung. Fatigue wird aufgrund der großen Häufigkeit und der besonderen Bedeutung des Symptoms für betroffene Patient\*innen in einem interdisziplinär erstellten Kapitel gesondert besprochen.

## 2 Long/Post-COVID-Syndrom

### 2.1 Definition der Begrifflichkeiten

Abbildung 2 bietet einen Überblick über die gängigsten Begrifflichkeiten zu Long COVID und Post-COVID-Syndrom. 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) oder „COVID-19 long-hauler“ beschrieben. In Anlehnung an den Cochrane Rehabilitation-Review [16] und eine internationale Delphi-Konferenz unter Beteiligung der WHO [17] kann eine der folgenden drei Kategorien herangezogen werden, um ein Long/Post-COVID-Syndrom zu diagnostizieren:

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

Gemeinsam ist den meisten von Long/Post-COVID-Syndrom Betroffenen, dass Symptome oder Beschwerden bestehen, die eine behandlungswürdige Einschränkung der Alltagsfunktion und Lebensqualität bewirken und einen negativen Einfluss auf Sozial- und/oder Arbeitsleben haben (Abb. 5). Der Begriff Long/Post-COVID würde diese Patient\*innen von Betroffenen mit anhaltenden, sie aber nicht wesentlich beeinträchtigenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion abgrenzen.

Vor dem Hintergrund der notwendigen Interventionsstudien zur Therapie des „Post-COVID-Syndroms“ ist eine strenge Definition und Differenzierung zwischen Long COVID- und Post-COVID-Syndrom 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, etc.), die Größe der Patient\*innenpopulationen und den Selektionsprozess der Patient\*innen (z. B. populationsbasiert vs. Symptom-getriggert), die Art des SARS-CoV-2-Nachweises (PCR, Serologie, Anamnese) 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 Long/Post-COVID-Symptomen mit der Schwere der akuten SARS-CoV-2-Infektion korreliert, ist umstritten, ohne Zweifel kann dieses auch bei Patient\*innen mit initial asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion oder milder COVID-19 auftreten [18, 19]. Im Niedrigprävalenzbereich zeigen sich bei 13,3% der Test-positiven Studienteilnehmer/innen Symptome  $\geq 28$  Tage, bei 4,5%  $\geq 8$  Wochen und bei 2,3%  $\geq 12$  Wochen Dauer [20]. Dabei werden sehr häufig Symptome wie Fatigue, Konzentrationsschwierigkeiten, Luftnot und sowohl eingeschränkte körperliche als auch geistige Leistungsfähigkeit beschrieben. Bei einer deutlichen Anzahl von Patient\*innen kommt es im Verlauf zu einer Spontanheilung oder zu einer deutlichen Abschwächung der Symptome. Aktuelle Daten aus Großbritannien weisen aus, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Long/Post-COVID-Syndroms nach Infektion mit der Omikron-Variante nur etwa halb so hoch ist wie nach Infektion mit der Delta-Variante (4,5% vs. 10,8%) [21].

Zu beachten ist aber auch, dass die häufigsten im Zusammenhang mit Long/Post-COVID-Syndrom genannten Symptome auch unabhängig hiervon zu den häufigsten Allgemeinsymptomen gehören. Bei einer französischen Kohortenstudie mit 26.823 Teilnehmenden zeigte sich zwar ein Zusammenhang von Erschöpfung, Luftnot, Schlaf- und Konzentrationsstörungen mit der subjektiven Überzeugung, an COVID-19 erkrankt gewesen zu sein, nicht aber mit dem serologischen Status [22].

### 3 Kernaussagen

- Komplexe Krankheitsbilder wie das Long/Post-COVID-Syndrom erfordern bei einer zunehmenden Spezialisierung im Gesundheitswesen eine generalistische interdisziplinäre Herangehensweise mit Blick auf den ganzen Menschen, sowie eine Kontinuität in der Versorgung.
- Wenn (neu aufgetretene) Symptome oder Beschwerden nach einer überstandenen SARS-CoV-2-Infektion den Verdacht auf ein Long/Post-COVID-Syndrom lenken, sind immer Differentialdiagnosen zu bedenken und ggf. auszuschließen.
- Die Diagnose eines Long/Post-COVID-Syndroms kann weder durch eine einzelne Laboruntersuchung noch durch ein Panel an Laborwerten diagnostiziert bzw. objektiviert werden. Ebenso schließen normale Laborwerte ein Long/Post-COVID-Syndrom nicht aus.
- Eine weiterführende spezialärztliche Abklärung kann angezeigt sein, wenn nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion Einschränkungen länger als drei Monate persistieren.
- Bei Patient\*innen, die wegen der SARS-CoV-2-Infektion intensivmedizinisch behandelt wurden, sind eine Critical Illness Polyneuropathie und/oder Myopathie (CIP, CIM) abzugrenzen. Diese Patient\*innen bedürfen einer spezialisierten rehabilitativen Betreuung.

### 4 Pathogenese

Die Pathogenese des Long/Post-COVID-Syndroms ist nicht geklärt, sie ist multifaktoriell und nicht bei allen Patient\*innen gleich. Mögliche Mechanismen sind nach Infektion oder COVID-19-Therapie persistierende Gewebeschäden, eine Persistenz von Viren oder Virusbestandteilen als Krankheitstrigger sowie eine chronische (Hyper-)inflammation und/oder Autoimmunphänomene.

(Abb. 6). Auch wird eine nachgewiesene post-virale Koagulopathie ursächlich für die Beschwerden vermutet [23].

## 5 Medikamentös therapeutische Intervention und Vakzination

Gesicherte medikamentöse therapeutische Interventionen beim Long/Post-COVID-Syndrom sind bisher nicht bekannt. Die bei einem Teil der Patient\*innen beobachtete Viruspersistenz wird auf eine unzureichende Virus-eliminierende Immunantwort zurückgeführt. Größere kontrollierte prospektive Studien sind notwendig, um die Effektivität einer Vakzinierung beim Long/Post-COVID-Syndrom zu überprüfen. Zurzeit werden eine Vielzahl von medikamentösen Behandlungsansätzen oder andere therapeutische Verfahren (Immunabsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie, etc.) in klinischen Studien überprüft. Wenn es auch positive Fallberichte und kleiner Fallserien geben mag, ist aktuell von einer generellen Anwendung dringend abzuraten. Hier sind die Ergebnisse randomisierter-kontrollierter Studien abzuwarten.

Die Impfung kann das Risiko von Long/Post-COVID reduzieren, allerdings deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Impfung nach Durchbruchinfektion nur einen Teilschutz vor Long/Post-COVID bietet [24, 25].

Die Vorteile einer Impfung bei Long/Post-COVID-Patient\*innen zur Verringerung des Reinfektionsrisikos könnte nach bisherigen Erkenntnissen die Nachteile überwiegen. Nach der Impfung sind drei Ergebnisse möglich: keine Änderung der Symptome (höchstwahrscheinlich), Besserung (bester Fall) oder Verschlechterung (schlimmster Fall). Leider bleiben viele Unbekannte über die langfristige Prognose von Long/PostCOVID einschließlich der Wirkung von Auffrischungsimpfungen [26].

**Empfehlung:** Die Effektivität einer frühzeitigen therapeutischen Vakzinierung bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID-Syndrom oder anderer Interventionen (z. B. Immunabsorption, Lipidapherese, hyperbare Sauerstofftherapie, etc.) ist nicht gesichert. Diese sollte vorerst nur in Studien erfolgen. Routinemäßig wird die Impfung nach STIKO bei den Genesenen aktuell die Impfung nach einem Monat möglich und ist nach drei Monaten als einmalige Impfung empfohlen [27].

## 6 Versorgungsalgorithmus

### 6.1 Primärärztliche (hausärztliche) Versorgung

In der primärärztlichen Versorgung ist 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 sowie Basisdiagnostik im Labor ist von zentraler Bedeutung.

**Empfehlung:** Nach primärärztlicher Basisdiagnostik ist bei klinischer Stabilität der Symptomatik bei den Betroffenen zunächst ein abwartendes Vorgehen unter primärärztlicher Betreuung zu empfehlen.

**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

**Warnhinweise:**

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, schlechte oder sich verschlechternde somatische oder psychische Befunde sowie unerklärliche Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zu verstehen. Diese sollten Anlass zu einer vertiefenden ggf. fachspezifischen Diagnostik oder einer Überweisung z. B. in eine Post-COVID-Ambulanz geben.

### 6.2 Funktioneller Status

Zur Einschätzung des funktionellen Status bei Long/Post-COVID-Syndrom bietet sich die von Klok et al. [28] entwickelte Skala an, die mittlerweile anhand einer großen Kohorte validiert wurde [29]

(Abb. 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 [29]. Patient\*innen, die „keine“ oder „vernachlässigbare“ Funktionseinschränkungen angaben, zeigten hinsichtlich der o.a. Aspekte keine signifikanten Limitationen. Diese einfach anzuwendende Funktionsskala hat bei symptomatischen Long/Post-COVID-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 berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen haben, aber bei der Erfüllung ihrer Tätigkeiten im Alltag bemerken, dass ihre Leistungsfähigkeit noch nicht das Niveau vor der Erkrankung wiedererlangt hat. Außerdem gilt die Skala nur für Erwachsene. Bei Kindern und Jugendlichen sollte unter anderem die Bewältigung der Alltagsanforderungen, inklusive Schulunterricht, und Ausübung der vorbestehenden Hobbies erfragt werden.

**Empfehlung:** Um erwachsene Patient\*innen im primärärztlichen Erstkontakt besser zu charakterisieren und auch um beispielsweise die vorhandene oder drohende Arbeits-, Ausbildungs- oder Schulunfähigkeit abzuschätzen, kann ein validierter Fragebogen herangezogen werden (Abb. 6).

Abbildung 7 stellt einen pragmatischen Versorgungsalgorithmus für Patient\*innen mit Long/Post-COVID dar.

## 7 Infektiologisch/immunologische Aspekte

### 7.1 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 [30-32], insbesondere bei Patient\*innen mit Immundefekten [33]. Andere Studien weisen eine Virusausscheidung im Respirationstrakt [34] oder Gastrointestinaltrakt [35] bis 4 bzw. 2 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.

## 7.2 Anhaltende Immunaktivierung/Autoantikörper

Ähnlich wie bei Autoimmunerkrankungen ist bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes zu beobachten. Vereinbar mit der Hypothese einer Autoimmunerkrankung wird eine T- und B-Zell-Dysregulation (-dysfunktion) in der Pathophysiologie des Long/Post-COVID-Syndroms postuliert [36]. Das SARS-CoV-2-Virus 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 [37]. Die Hypothese einer zellulären Immundysregulation wird durch die Beobachtung gestützt, dass in Autopsiestudien eine hohe Dichte von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in der Lunge und anderen Organen beobachtet wurde. Mögliche Ursachen für Hyperinflammation oder Autoimmunität könnten auch Veränderungen des Mikrobioms im Gastrointestinaltrakt sein [38]. Eine (pro-inflammatorische) Dysbiose ist typisch für COVID-19- Patient\*innen, persistiert über den Krankenhausaufenthalt hinaus und korreliert mit dem Schweregrad der COVID-19 und einer verlängerten fäkalen SARS-CoV-2-Ausscheidung [39, 40]. Erhöhte Blutspiegel von Zytokinen, darunter Interferone, Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF) wurden bei Post-COVID nachgewiesen [41].

## 7.3 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 [42]. Ebenfalls konnten Autoantikörper gegen Interferone, Neutrophile, Citrullin und Zellkerne bei 10-50% der Patienten mit COVID-19 nachgewiesen werden. Auch wenn es unklar ist, wie lange diese Antikörper persistieren (und ob sie bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID länger persistieren), sind sie doch in die Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, dem Lupus erythematodes oder rheumatoider Arthritis eingebunden [43, 44]. Typisch für eine schwere COVID-19 ist die Lymphopenie [45]; dieser T- bzw. B-Zellmangel korreliert auch mit einem persistierenden Virusshedding (s. o.) [46, 47]. Eine für im Median über 54 Tage persistierende Lymphopenie und erhöhte CrP- bzw. D-Dimer-Werte finden sich bei 7,3%, bzw. 9,5% von Patient\*innen mit

überstandener COVID-19 [48, 49]. Allerdings konnten andere Arbeitsgruppen keine Veränderungen von Laborparametern nachweisen [50].

#### **Hinweis:**

Somit kann weder durch eine einzelne Laboruntersuchung noch durch ein Panel an Laborwerten ein Long/Post-COVID-Syndrom 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 Symptome im Rahmen einer persistierenden aktiven Infektion oder als Long COVID zu werten sind. Bei einem Teil der Patient\*innen mit anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden kann SARS-CoV-2 mittels PCR im Stuhl auch noch nach Monaten nachgewiesen werden [51].

**Empfehlung:** Die Effektivität einer frühzeitigen therapeutischen Vakzinierung bei Patienten mit Long-/Post-COVID-Syndrom ist nicht gesichert. Diese sollte vorerst nur in Studien erfolgen. Routinemäßig wird die Impfung nach STIKO bei Genesenen aktuell nach sechs Monaten als einmalige Impfung empfohlen.

## 7.4 Offene Fragen in der Infektiologie

- Ist eine Viruspersistenz bei Patient\*innen mit Long-/Post-COVID-Syndrom häufiger als bei Patienten ohne Folgesymptome bzw. ohne Long-/Post-COVID-Symptome?
- Gibt es eine genetische Disposition für ein Post-COVID-Syndrom?
- Gibt es pathophysiologisch unterscheidbare Subformen von Post-COVID-Syndromen?
- Wie sind Autoimmunphänomene ausgelöst („molecular mimicry“, „bystander“ Aktivierung?) und sind sie als nur temporär assoziiert mit der Infektion oder unabhängig einzuordnen?

## 8 Allgemeinmedizinische Aspekte

(Empfehlungen zur allgemeinmedizinischen Diagnostik und Therapie siehe Supplement)

### 8.1 Einleitung

Den Allgemeinärzt\*innen kommen als häufig primär Versorgenden eine wichtige Rolle zu. Ein Basisleitfaden ist im Supplement hinterlegt. Die DEGAM-Leitlinien Müdigkeit [52], Schwindel [53],

Husten [54] und Überversorgung [55], sowie der Expertenkonsens zu ME/CFS [56] und die publizierte NICE-Leitlinie zu ME/CFS [57] bieten weitere Orientierung an.

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

## 8.2 Brauchen geriatrische Patient\*innen ein spezifisches primärärztliches Vorgehen?

Während bei jüngeren Patient\*innen Symptome wie Husten, Luftnot oder Fieber im Vordergrund stehen können, besteht ein ernsthafter Verlauf bei geriatrischen Patient\*innen eher in einer kognitiven Verschlechterung, Verwirrtheit, Fatigue und Sturzgefahr. Diese unspezifischen Symptome können Hinweise auf schwerwiegende Veränderungen wie lokale Thrombenbildung 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 [58].

### 8.3 Offene Fragen

- Kann im Falle von Langzeitfolgen bei kritisch mit COVID-19 Erkrankten zwischen einem (unspezifischem) PICS und Post-COVID-Syndrom unterschieden werden?
- Wie sind Erschöpfungssymptome, psychische Beschwerden und Leistungseinschränkungen als Folge der psychosozialen Belastung durch die COVID-19 Pandemie von Symptomen durch Long/Post-COVID-Syndrom abzugrenzen?
- Gibt es dauerhafte und spezifische Organschäden durch SARS-CoV-2, die in der allgemeinärztlichen Praxis diagnostiziert werden können?
- Gibt es spezifische Unterschiede von Long/Post-COVID nach COVID-19 mit unterschiedlichen Virusvarianten?

## 9 Fatigue

Fatigue ist ein sehr häufiges Symptom im Rahmen eines Long/Post-COVID-Syndroms, welches in der Regel mit anderen Beschwerden in Kombination auftritt. Aus diesem Grund wurden die damit verbundenen Fragen in einem interdisziplinären Kapitel abgehandelt.

### 9.1 Einleitung

Unabhängig von der Schwere der akuten COVID-19 berichten Patient\*innen sehr häufig von Fatigue [50]. Fatigue ist eine subjektiv 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 schwere Fatigue mit Belastungsintoleranz, kognitive Störungen und Schmerzen auftreten und diese für mehr als 6 Monate bestehen, sollte das Vorliegen eines Chronischen Fatigue-Syndroms (ME/CFS, ICD-10 G93.3) mit Hilfe international

konsentierter Diagnosekriterien überprüft werden [56]. In der praktischen Umsetzung bieten sich hierfür zum Beispiel die vom CFS-Centrum der Charité vorgeschlagenen Kriterien an (siehe [59]). Für Erwachsene sind dies die Screeningkriterien des Institute of Medicine (IOM) [60] sowie die strengeren Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) [61]. Für Kinder und Jugendliche wurden adaptierte Diagnosekriterien vorgeschlagen [62]. Auf der Grundlage der UK-Kohorte des COVID Infection Survey, Stand April 22, leiden bereits 2,7% der Gesamtbevölkerung an einem Long/Post-COVID-Syndrom, davon 45% mehr als 12 Monate und die Hälfte berichtet über anhaltende Fatigue (www.ons.gov.uk). Von 1.655 COVID-Patienten gaben in einer Verlaufsstudie sechs Monate nach stationärer Behandlung einer COVID-19 63 % Fatigue oder Muskelschwäche an [63]. An einer Befragung einer bevölkerungsbasierten Kohorte von nicht-hospitalisierten Probanden vier Monate nach SARS-CoV-2-Infektion nahmen 458 Personen teil, die zu 46% Fatigue berichteten [64]. Auch Kinder und Jugendliche mit Long/Post-COVID-Syndrom klagen häufig über Fatigue und damit kombinierte Symptome [65, 66]. Die Post-COVID-Fatigue findet sich verteilt über alle Altersgruppen mit einem Überwiegen weiblicher Patienten im postpubertären Alter. Zu beachten ist allerdings, dass Fatigue zu den häufigsten Symptomen in der Allgemeinmedizin gehört. Fatigue war in einer französischen Kohortenstudie [22] sowie der Mainzer Gutenberg-Studie auch häufig bei Patienten nachweisbar, die nicht mit SARS-CoV2 infiziert waren, ihre Beschwerden aber hierauf attribuierten. Vor der voreiligen Übernahme eines Kausalzusammenhangs muss also gewarnt werden. Die Relevanz von Fatigue für die Alltags- und Berufsbewältigung ist hoch, die Häufigkeit und Bedeutung von Belastungsintoleranz einerseits bzw. Symptomzunahme nach milder Alltagsbelastung (post-exertionelle Malaise, kurz PEM) andererseits ist noch unklar [67].

Analoge post-infektiöse Syndrome mit Fatigue im Zusammenhang mit Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen oder Autoimmunerkrankungen [68, 69] sind seit gut 100 Jahren in der wissenschaftlichen Literatur bekannt [70, 71]. Es besteht oft eine Komorbidität mit dem Fibromyalgiesyndrom.

## 9.2 Pathophysiologische Überlegungen

Fatigue kann generell durch eine Vielfalt von Körper- und Organfunktionsstörungen bedingt sein und ist mit unterschiedlichen Krankheitsentitäten assoziiert. Eine (objektivierbare) körperliche, kognitive (z.B. konzentrationale 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 einen wichtigen Faktor dar [72].

Die Pathogenese von Fatigue nach COVID-19 ist noch unklar; diese wird in aktuellen Studien zurzeit untersucht [73-75]. Akzeptiert ist, dass sowohl eine Vielfalt COVID-19-bedingter Organschädigungen (z.B. in Lunge, Herz, Hirn, peripherem Nervensystem) als auch psychische Komorbiditäten in individuell unterschiedlichen Kombinationen auftreten können und für die Entstehung von Fatigue bedeutsam sind. Bei den meisten Betroffenen nach milder/moderater COVID-19 gibt es jedoch keine Hinweise für Organschädigungen. Es gibt inzwischen eine Reihe von Studien, die mögliche Mechanismen für die Fatigue aufzeigen, „low-grade“-Inflammation, Autoantikörper, verminderte Durchblutung/Hypoperfusion/Mikrothromben, autonome Dysfunktion, Hyperkapnie und Persistenz von Virusbestandteilen [76, 77].

### 9.3 Diagnostikempfehlungen

Zur Einschätzung von Symptomatik und Schweregrad sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente (sogenannte „Patient Reported Outcome Measures“ – PROMs) wie z.B. die Fatigue Skala (FS), die Fatigue Severity Scale (FSS) oder die Fatigue Assessment Scale (FAS) eingesetzt werden. Auch zur Erfassung der PEM [78, 79] und zu ME/CFS-Diagnosealgorithmen [79] sind Fragebögen verfügbar und können in deutscher Übersetzung beim Leitlinienteam angefordert werden [78, 79]. Die individuell berichteten Fatigue-Symptome (körperlich, kognitiv, emotional) werden eruiert und in der Zusammenschau mit weiteren PROMs entsprechend differentialdiagnostisch andere Organ- oder psychische Erkrankungen ausgeschlossen. Die klinische Diagnostik beinhaltet daher neben einer ausführlichen Anamnese einschließlich Screeningfragen auf Depression, Schlafstörungen und Angststörung (siehe Kapitel „psychische Aspekte“) sowie einer umfassenden körperlichen Untersuchung, eine Labordiagnostik und ggf. die Einbeziehung verschiedener fachspezifischer Kompetenzen zur Objektivierung der Funktionseinschränkung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene. Wegen der therapeutischen Relevanz empfohlen wird ein Orthostasetest (z.B. passiver 10-Minuten-Stehtest) zumindest bei hinweisenden Symptomen wie orthostatischer Intoleranz oder Tachycardieanfällen. Die repetitive Messung der Handkraft mit einem Dynamometer über wenige Minuten mittels eines mobilen Handdynamometers ist eine einfache Methode, um die körperliche Fatigue zu erfassen [80].

### **Empfehlung:**

Zur Einschätzung der Symptomatik sollten Selbstauskunftsinstrumente (PROMs) zum Einsatz kommen und die Objektivierung etwaiger Funktionseinschränkung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychischer Ebene, ergänzt durch eine Messung der möglichen Orthostaseintoleranz und muskulären Fatigue.

## 9.4 Therapieoptionen

Ziel der Therapie sollte eine Symptomlinderung, sowie die 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 zum Einsatz, ein Training der kognitiven Leistungsfähigkeit, und/oder eine psychotherapeutische bzw. psychopharmakologische Behandlung. Eine ergotherapeutische Unterstützung kann überlegt werden. Körperlicher Überbeanspruchung mit möglicher nachfolgender Symptomverschlechterung (PEM) sollte durch wohl dosierte, gegebenenfalls supervidierte körperliche Aktivität bzw. körperliches Training und individuell angemessenes Energiemanagement („Pacing“) vorgebeugt werden. Ausführliche Empfehlungen zur körperlichen Aktivität bei Post-/Long-COVID und zum „Pacing“ finden sich z.B. unter [81]. Eine Heilmittelversorgung kann sinnvoll sein und belastet bei entsprechender Kodierung nicht das Praxisbudget. Sollte sich ambulante Maßnahmen als nicht ausreichend erweisen, kann über eine (teil-)stationäre Behandlung mit dem individuell angezeigten indikationsspezifischen Behandlungsschwerpunkt nachgedacht werden.

### **Empfehlung:**

Bisher ist keine kausale Therapie der Fatigue bekannt. Empfohlen wird eine an die individuelle Belastbarkeit angepasste, kontrollierte Anleitung zu körperlicher und kognitiver Aktivität, möglichst unter Vermeidung einer Überbeanspruchung mit etwaiger nachfolgender Symptomverschlechterung (PEM), sogenanntes „Pacing“.

Therapieziel sollte eine Symptomlinderung sowie die Vermeidung einer Chronifizierung sein.

## 9.5 Offene Fragen zur Fatigue

Wie können die Symptome einer Fatigue optimal behandelt werden?

Welche infektiologischen Kriterien (SARS-CoV-2-Nachweis, SARS-CoV-2-Serologie, typische COVID-19-Symptome) oder Biomarker (Inflammation, Autoantikörper) erlauben die Zuordnung der Fatigue-Symptomatik zu einer SARS-CoV-2-Infektion?

- Wie ist der natürliche Verlauf der „post-COVID-Fatigue“?
- Welche Pathomechanismen sind verantwortlich?

## 10 Schmerzen

Neu aufgetretene, primär chronische Schmerzen sind ein häufiges Symptom im Rahmen vom Long/Post-COVID-Syndrom, welche 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 [82]. Auf Grund der Datenlage zu Schmerzen in der Akutphase von SARS-CoV-2-Infektionen und den ersten Erfahrungen mit Patient\*innen mit Long/Post-COVID-Syndrom sind in der Krankenversorgung künftig unterschiedliche Formen neu aufgetretener chronischer Schmerzen zu erwarten [83-85]:

Kopfschmerzen

- Primär vom Phänotyp der Migräne und /oder vom Spannungskopfschmerz, „new daily persistent headache“
- Sekundär nach COVID-19-assoziierten cerebrovaskulären Erkrankungen

Muskel- und Gelenkschmerzen

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

## Nervenschmerzen

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

### 10.1 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 DN2 (Douleur Neuropathique 2).

Die klinische Diagnostik beinhaltet eine ausführliche Anamnese (inklusive möglicher vor der SARS-CoV-2-Infektion bestehender chronischer Schmerzen), eingehende klinische Untersuchung und Screeningfragen auf Schlafstörungen, schmerzbezogenes Katastrophieren 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.

### 10.2 Therapieoptionen

Bisher ist keine Prävention und kausale Therapie Long/Post-COVID assoziierter Schmerzen bekannt. Komorbiditäten sollten im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden.

Eine symptomatische Therapie wird abhängig von der Art der Schmerzen in Anlehnung an die jeweiligen AWMF-Leitlinien empfohlen.

Unabhängig vom Schmerzmechanismus sollten somatische und psychologische Risikofaktoren einer Chronifizierung der Schmerzsymptomatik bei der Therapieplanung berücksichtigt werden und die Indikation für interdisziplinäre, multimodale Therapieansätze im schmerzmedizinischen oder psychosomatischen Setting geprüft werden.

## 10.3 Offene Fragen zum Schmerz

Was sind Prädiktoren und die pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen Schmerzsyndrome nach SARS-CoV-2-Infektion?

Gibt es andere Behandlungsoptionen, die über die in den obigen Leitlinien dargestellten Therapieoptionen hinausgehen?

## 11 Dermatologische Aspekte

### 11.1 Einleitung

Hautveränderungen nach SARS-CoV2-Infektion stoßen auf großes öffentliches Interesse und werden relativ häufig berichtet, wenn auch bei einem relativ geringen Prozentsatz der Patient\*innen mit Long/Post-COVID-Syndrom (bis 25 %) [86-90]. 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 kaum symptomatischen Patienten, beschrieben, die als bläuliche, kissenartige Verdickungen über den kleinen Zehen- aber auch Fingergelenken imponieren (Abb. 12), und die einer Pernio bzw. Chilblain-Läsion sehr ähnlichsehen, häufig aber asymmetrisch und scharf begrenzt sind [91], wobei der lokale Nachweis von SARS-CoV-2 oft nicht gelingt [92].

### 11.2 Pathogenese dermatologischer Symptome bei Long/Post-COVID.

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 [93], perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate und z.T. ein intradermales Ödem [88, 94-97] und im weiteren Verlauf eine fibrosierende Umwandlung des dermalen Gewebes [98]. ACE2 wird von epidermalen und follikulären Keratinozyten, dermalen Fibroblasten und vaskulären Endothelzellen in der Haut exprimiert [99]. 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 [100] und gelegentlich wird über Hyperästhesie [101], sowie über Rhagaden und Exsikkosen der Hände im Sinne eines toxischen Handekzems [102] berichtet. Gefühlsstörungen

der Haut können mit einer post-infektiösen Neuropathie, der sogenannten „small fiber neuropathy“ (SFN), in Zusammenhang gebracht werden [103], Gefühlsstörungen an Haarfollikeln mit weiteren neurologischen Symptomen und einer höheren Krankheitslast [104]. Hinzu kommen langfristige Hautbelastungen durch das Tragen von Masken, denen im Rahmen des Post-/Long-COVID-Syndroms jedoch keine besondere Bedeutung zukommt [105, 106].

### 11.3 Diagnostikempfehlungen

Bei Verdacht auf eine COVID-19-assoziierte Hautstörung ist zunächst eine akute bzw. durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion nachzuweisen. Ein negatives Ergebnis schließt allerdings eine Assoziation nicht aus. Neben SARS-CoV-2 als möglichem Trigger ist es sinnvoll, eine Induktion durch Medikamente auszuschließen [107, 108]. 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 [87]. Hier ist insbesondere bei Patient\*innen mit immunsuppressiver Behandlung die fachspezifische dermatologische und ggf. auch rheumatologische Abklärung empfehlenswert [109-111].

### 11.4 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.

## 11.5 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen in der Dermatologie

**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 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) [112-114]. Drei bis sechs 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.

## 11.6 Offene Fragen in der Dermatologie

Wie sind die Hautveränderungen bei Long/Post-COVID pathophysiologisch zu erklären?

Welche Long/Post-COVID Patienten entwickeln Hautläsionen?

Prädizieren Haut- und Haarläsionen die Entwicklung von Long/Post-COVID?

Wie groß ist die Überlappung von Hautläsionen bei Long/Post-COVID mit systemischer Manifestation von rheumatologischen Erkrankungen, z.B. Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Psoriasis Arthritis (PsA)?

## 12 Gynäkologische und reproduktionsmedizinische Aspekte

### 12.1 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) [115].

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 erleben Paare auch eine Restriktion der elektiven medizinischen Versorgung bei bestehendem Kinderwunsch durch Pandemiebezogene 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 Impf-Thematik mit ein.

## 12.2 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.

Ein Nachweis von SARS-CoV-2 in Vaginalabstrichen wurde in drei Studien untersucht [116-118] 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 [119] 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 [120]. Diskutiert wird eine funktionelle Auswirkung einer Infektion auf die Synthese und Konzentration von Sexualhormonen. Studien hierzu sind jedoch widersprüchlich [121, 122]. Dennoch wurde über Zyklusverlängerungen und eine Verringerung des Blutvolumens während der Menstruation berichtet [122]. Kein Unterschied zwischen nicht-exponierten oder geimpften und genesenen Frauen zeigte sich in der Eizellqualität während einer in-vitro-Fertilisation (IVF) [123]. Eine durchgemachte asymptomatische oder milde Infektion führte ebenfalls nicht zu Einschränkungen der ovariellen Reserve, dem Ansprechen auf eine hormonelle Stimulation oder der Eizellqualität, wobei eine verringerte Rate an Blastozysten und eine verringerte Anzahl an Embryonen mit höchster Qualität beobachtet wurde [124, 125]. Dennoch könnte ein Zusammenhang zwischen der

Höhe der IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 und einer geringeren Anzahl an gewonnenen Eizellen bestehen [126]. 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 [127]. Bei Frauen, die aufgrund eines Kinderwunschs nicht verhüteten, wurde in einer prospektiven Untersuchung keine Einschränkung der Fruchtbarkeit nach Infektion im Vergleich zu geimpften oder nicht-infizierten Frauen während eines mehrmonatigen Beobachtungszeitraums beobachtet [128]. 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 bei Infektion nicht erhöht ist [129]. Eine Auswertung der Daten des deutschen CRONOS-Registers [130] 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.

### 12.3 Empfehlung

Belege für eine negative Auswirkung einer Impfung gegen COVID-19 auf die Fertilität der Frau gibt es nicht. Vorliegende Studien weisen aber 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) [131]. Daher überwiegt das tatsächliche Risiko einer Infektion in der Schwangerschaft die theoretischen Bedenken einer Impfung. Es wird die Impfung gegen COVID-19 ausdrücklich insbesondere in der Gruppe der Frauen mit Kinderwunsch durch die STIKO [132] und durch gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgesellschaften empfohlen.

## 12.4 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 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 einen 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.

## 13 HNO-spezifische Aspekte

### 13.1 Riechstörungen

#### 13.1.1 Einteilung

Riechstörungen werden eingeteilt in quantitative und qualitative Riechstörungen: Die Normosmie bezeichnet eine normale Empfindlichkeit, die Hyposmie ein vermindertes und die (funktionelle) Anosmie eine sehr deutliche Einschränkung bzw. den Verlust des Riechvermögens. Die Parosmie bezeichnet die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle, die Phantosmie die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle. In der Allgemeinbevölkerung kommt eine Hyposmie in etwa 15 %, eine funktionelle Anosmie in weiteren ca. 4 % vor [133].

#### 13.1.2 Diagnostikempfehlungen

Ein plötzlicher Riechverlust bei Patienten ohne nasale Obstruktion hat eine hohe Spezifität und Sensitivität für COVID-19 [134-136]. 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 [137].

Neben standardisierten Kurzfragebögen [138] 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 4 Begriffen identifiziert, z.B. mit den „Sniffin‘ Sticks“ [139] oder dem „UPSIT“ [140]. 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 Patienten psychophysische, evtl. selbstständig durchführbare Wegwerf-Systeme, wie z. B. ein „Scratch and Sniff“ Dufterkennungstest [141]. Eine Alternative stellt u.U. die Selbsttestung in häuslicher Quarantäne dar [142].

#### 13.1.3 Endoskopische Untersuchung der Nase / Bildgebung

In einer Untergruppe der Patienten mit COVID-19-assoziierten Riechstörungen findet sich eine Schleimhautschwellung mit Sekret in der Riechspalte (Olfactoriusrinne) [143]. Darüber hinaus wurden vereinzelt auch Veränderungen im Bereich des Bulbus olfactorius (MRT-Bildgebung) oder des orbitofrontalen Cortex nachgewiesen [144, 145].

## 13.2 Therapieoptionen

Der Verlauf von Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 wird als generell günstig angesehen: Ein Großteil der Patienten berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 1-2 Monaten. In ca. 5–20 % der Fälle bleiben relevante Einschränkungen zurück [146]. Sofern eine COVID-19-assoziierte Riechstörung sich nicht binnen 4-12 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 kranieller Bildgebung) [147]. Sofern eine Riechstörung länger anhält, kann eine Therapie mit konsequentem, strukturiertem „Riechtraining“ versucht werden [133] 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 [137], wobei an jedem der 4 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 [148].

**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 eine strukturiertes Riechtraining erwogen werden.

## 13.3 Offene HNO-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 [149].

- **Frage:** Was bedeuten Riechstörungen für den Alltag?

Riechstörungen wirken sich hinsichtlich **(1)** der Gefahrerkennung im Alltag aus und führen z.B. zu mehr Lebensmittelvergiftungen, sie haben wesentliche Konsequenzen **(2)** 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 führen kann, und **(3)** die Kommunikation über Düfte geht verloren, was z.B. zu verminderter emotionaler Bindung zu Familienmitgliedern oder veränderter Sexualität führen kann. In etwa einem Drittel der Patienten mit Riechstörungen finden sich depressive Verstimmungen [150].

- **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 [151].

## 14 Kardiologische Aspekte

Version 1. = nicht aktualisiert

Die Rate kardiovaskulärer Komplikationen ist in den ersten 12 Monaten nach COVID-19 signifikant erhöht [152]. Hierzu gehören insbesondere venöse Thrombosen, ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Lungenarterienembolien (LAE) und auch das Auftreten einer Herzinsuffizienz [1]. Auch im Vergleich zu Patient\*innen mit durchgemachter Influenza-Pneumonie zeigen COVID-19-Patient\*innen ein um ca. 30-50 % erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle in der post-akuten Phase [153]. Die Inzidenz neu auftretender kardiovaskulärer Komplikationen in den ersten 6 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 Komplikation im Vergleich zu Patient\*innen, die während der akuten COVID-19-Phase ambulant behandelt wurden [154].

Die häufig genannten kardiologischen Post-COVID-19-Symptome sind Dyspnoe, insbesondere unter Belastung eventuell Thoraxschmerzen, seltener Palpitationen und Tachykardien (Abbildung 1).

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 [155]. Eine echokardiographisch messbare Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion findet sich in ca. 10 % der Patienten vier bis sechs Monate nach COVID-19, eine NT-pro-BNP-Erhöhung als Ausdruck der kardialen Belastung in ca. 9% der Patienten [156].

## 14.1 Diagnostische Maßnahmen

Alle Patient\*innen, die im Rahmen der COVID-19-Akutphase kardiovaskuläre Komplikationen erlitten hatten, sollten nach ca. sechs bis zwölf Wochen klinisch und mittels EKG und Echokardiographie einschließlich laborchemischer Bestimmung von NT-pro-BNP und hochsensitivem Troponin nachuntersucht werden. Patient\*innen mit persistierenden Symptomen wie z.B. Atemnot unter Belastung, Thoraxschmerzen, Abgeschlagenheit und belastungsinduzierten Tachykardien sollten neben der pneumologischen Abklärung sich zusätzlich zur Echokardiographie einem Belastungs-EKG unterziehen. Weitere bildgebende Diagnostikverfahren sollten im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Derzeit kann keine generelle Empfehlung für die Durchführung eines kardialen MRT in der post-COVID-19-Phase ausgesprochen werden. Dies ist jedoch zweifelsohne bei Nachweis eines pathologischen Befundes im Echokardiogramm (reduzierte linksventrikuläre Funktion, diastolische Funktionsstörung) indiziert. Hochleistungssportler mit kardiovaskulären Komplikationen während der COVID-19-Akutphase sollten vor Wiederaufnahme kompetitiver sportlicher Aktivitäten auf jeden Fall eine kardiale MRT-Untersuchung mit dem Nachweis der kompletten Auflösung inflammatorischer Prozesse im Myokard vorweisen [157].

Zur Erfassung der orthostatischen Intoleranz (OI), des posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) sowie der orthostatischen Hypotonie (OH) ist z.B. ein passiver 10-Minuten Stehtest oder, wenn verfügbar, eine Kipptischuntersuchung zu erwägen [158].

## 14.2 Therapieoptionen

Grundsätzlich wird eine symptomorientierte Therapie empfohlen, die sich an den aktuellen Leitlinien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen orientiert [159]. Hierzu gehören die Einleitung einer Leitlinien-gerechten pharmakologischen Therapie bei Nachweis einer reduzierten Pumpfunktion sowie die Leitlinien-gerechte Antikoagulationstherapie bei während der Akutphase durchgemachten thromboembolischen Komplikationen. Eine generelle Empfehlung zu einer venösen Thrombo-Embolieprophylaxe bei unkompliziertem Akutverlauf kann derzeit für die Post-COVID-19-Phase nicht gegeben werden [160]. Allerdings sollte die Indikation hierzu bei

Hochrisikopatienten im Einzelfall großzügig gestellt werden. Eine Einschätzung hinsichtlich therapeutischer bzw. prophylaktischer Dosierung sollte mit den Patient\*innen unter Abwägung von Risiko und Nutzen bis zum Vorliegen konkreterer Daten besprochen werden. Bei Patient\*innen mit orthostatischer Tachykardie oder inadäquater Sinustachykardie unter körperlicher Belastung ist eine Therapie mit einem niedrig dosierten Beta-Blocker oder Ivabradin zu erwägen [161]. Alternativ stehen hier Fludrokortison, Midodrin, Mestinon zur Verfügung. Bewährt hat sich zudem auch die nichtmedikamentöse Therapie beim POTS mit hinreichender Flüssigkeitszufuhr, 8-10g/d Salz (soweit keine art. Hypertonie), Kompressionsstrümpfe/Leibbinde. Besondere 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. Für Patient\*innen mit inadäquater Belastbarkeit und Tachykardie unter körperlicher Belastung, aber normaler linksventrikulärer Pumpfunktion und normalen NT-pro-BNP-Werten, ist ein sich langsam steigerndes kardiales Ausdauertraining zu empfehlen, sofern keine Symptomverschlechterung eintritt.

### 14.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

**Frage:** Sollte jeder Post-COVID-19-Patient 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 Patienten, allerdings unter Einschluss bereits vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen [162, 163]. 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 [164]. Derzeit ist unklar, inwieweit die gemessenen MRT-Parameter der myokardialen Entzündung sich im Langzeitverlauf in strukturelle Veränderungen des Herzens umwandeln. Dazu werden derzeit mehrere Studien durchgeführt mit dem Ziel, den Übergang einer chronischen Entzündungsreaktion im Myokard in einen fibrotischen Umbau potentiell zu erfassen. Hierfür gibt es derzeit jedoch keine Evidenz.

**Empfehlung:** Aus oben genannten Gründen kann derzeit **keine** Empfehlung für die routinemäßige Durchführung eines kardialen MRT in der Post-COVID-19-Phase gegeben werden. Dies sollte Patienten mit in der Akut-COVID-19-Phase durchgemachten kardiovaskulären Komplikationen vorbehalten bleiben, sowie bei Patienten mit pathologischen Befunden in der Echokardiographie bei entsprechender klinischer Symptomatik durchgeführt werden.

Bei Patienten mit thorakalen Schmerzen und/oder Abgeschlagenheit oder Dyspnoe unter Belastung und pathologischen Befunden im Belastungs-EKG ist im Einzelfall eine Entscheidung für die Durchführung einer CT-Angiographie (pulmonal und koronar) im Sinne eines „Double-Rule-Out“ zu stellen.

**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 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, falls Betablocker schlecht toleriert werden oder nicht ausreichend wirken. Die Auswirkungen des körperlichen Ausdauertrainings sollten spätestens nach 4-6 Wochen mittels neuerlicher Belastungstests überprüft werden. Hier kann die Spiroergometrie hilfreich sein (S. Kapitel Pneumologie).

**Frage:** Gibt es einen Nutzen für die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse in der Post-COVID-19-Phase?

Während sich bei mittel- bis schwergradigen Akut-Verläufen im stationären Setting ohne Notwendigkeit für Intensivbehandlung eine prophylaktische Antikoagulation als wirksam zur Vermeidung schwerwiegender Ereignisse einschließlich Mortalität erwiesen hat (Verweis auf S3-Leitlinie Covid im stationären Bereich), gibt es für die Prophylaxe im ambulanten Bereich (hausärztliche COVID-Leitlinie S2e) sowie die Langzeit-Prophylaxe in der Long-Post-COVID-19-Phase keine gesicherte Evidenz. Alle Patienten, die im Rahmen der Akut-Phase ein thromboembolisches Ereignis erlitten haben, sollen leitliniengerecht antikoaguliert werden. Bei unkomplizierten Akut-Verläufen ist die Indikation zur Thromboseprophylaxe in der Post-COVID-19-Phase bei Hochrisikopatienten (Adipositas, bekannte Thrombophilie, Immobilisation etc.)

großzügig zu stellen und für ca. 3 Monate zu erwägen. Letztendlich handelt es sich um eine individuelle klinisch begründete Entscheidung.

**Empfehlung:** Bei Post-COVID-19-Patienten, die kein kardiovaskuläres Ereignis während der Akutphase der Erkrankung hatten und die nicht immobil sind, ist keine Thrombose-Prophylaxe zu empfehlen.

**Frage:** Kommt es in der Post-COVID-Phase vermehrt zur Ausbildung einer arteriellen Hypertonie?

Die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie nach durchgemachter akuter COVID-19 [139] tritt geringfügig häufiger auf als nach durchgemachter Influenza-Pneumonie. Die Therapie sollte leitliniengerecht erfolgen, und die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Antihypertensiva nach Wiederaufnahme der körperlichen Aktivität überprüft werden. In der Regel normalisieren sich die Blutdruckwerte nach Wiederaufnahme eines regelmäßigen körperlichen Ausdauer-Trainingsprogrammes bei Patienten, die vor COVID-19 keine arterielle Hypertonie hatten.

## 14.4 Offene kardiologische Fragen

Muss eine Long-Post Covid Myokarditis-Therapie erfolgen? Wenn ja wie?

Gibt es kardiale Langzeitfolgeschäden nach SARS-CoV-2-Infektion im Sinne eines fibrotischen Umbaus des Myokards und Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion?

Wie kann man durch die Infektion selbst ausgelöste entzündliche Veränderungen am Myokard oder Gefäßen von Autoimmunprozessen unterscheiden?

## 15 Neurologische Aspekte

### 15.1 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 [140], welche 19 Studien mit 22.815 Patienten umfasste, wurden 3 Monate nach akuter COVID-19-Erkrankung folgende

Manifestationen häufiger gefunden: Fatigue in 44%, Konzentrationsstörungen („brain fog“) in 35%, Schlafstörungen in 30%, Gedächtnisprobleme in 29% und eine persistierende Anosmie in 11% [165]. 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 [166]). Eine autoimmune Enzephalomyelitis kann nicht nur während der akuten Infektion auftreten, sondern wurde auch drei Monate nach COVID-19 beobachtet [167]. COVID-19 kann mit einer Polyneuropathie (PNP) einhergehen, unter anderem bei schwerem intensivmedizinischem Verlauf im Sinne einer *Critical Illness* Polyneuropathie (CIP), 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 [168]. Bei unauffälliger neurophysiologischer Diagnostik sollte an eine SFN gedacht und eine Hautbiopsie durchgeführt werden [103].

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 (Post-COVID-Syndrom) [169, 170]. Pathogenetisch wurden kognitive Störungen beim Long-/Post-COVID-Syndrom mit Hirnstrukturschädigungen im parahippokampalen und orbitofrontalen Kortex sowie auch mit einer leichten globalen Hirnsubstanzminderung in Zusammenhang gebracht [11]. Auch ist es so, dass Hirnfunktionsstörungen wie kognitive Störungen als „Netzwerk“-Störungen des Gehirns zu betrachten sind; entsprechend kann bei Long/Post-COVID auch ein regional geminderter Hirnstoffwechsel beobachtet werden. Besonders von Hypometabolismus betroffen bei neurologischem Post-COVID-Syndrom sind frontobasale paramediane Regionen, der Hirnstamm und das Kleinhirn [12].

## 15.2 Diagnostikempfehlungen

### **Empfehlungen:**

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. Ergänzend kann der Bulbus olfactorius MR-tomographisch untersucht werden [171] s. Kapitel 13.1.2

Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung inklusive des Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Testes erfolgen. Klinisch sollten insbesondere Beschwerden bezüglich der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, Sprache/Wortfindung und des planerischen Denkens beachtet werden. Bei Auffälligkeiten im Screening erfolgt 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) [172].

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 ZNS-Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene 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.

## 15.3 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 oder Plasmapherese erfolgen.

## 15.4 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.

## 15.5 Offene neurologische Fragen

- Gibt es einen Patientenphänotyp, der beim Long/Post-COVID-Syndrom ein neurologisches Cluster entwickelt [173, 174]?
- Lässt sich bereits früh erkennen, welche neurologischen Manifestationen sich wie schnell (spontan) erholen werden und ggf. bei wem (mit welchen individuellen Patientencharakteristika)?

# 16 Neuropsychologische Aspekte

## 16.1 Einleitung

Bis zu 20% der Patienten können zwölf oder mehr Wochen nach der bestätigten COVID-19-Diagnose eine kognitive Beeinträchtigung aufweisen [175]. Sowohl das Ausmaß als auch das Profil

der neu erworbenen neurokognitiven Beeinträchtigungen nach COVID-19 können sehr heterogen sein und alle kognitiven Bereiche (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Sprache) betreffen [176]. Kognitive Defizite können auch nach mildem Verlauf auftreten [177]. Retrospektiven, 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 [105, 178-180]. 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 Patienten verbessert [181].

## 16.2 Diagnostikempfehlungen

Die eingehende Diagnostik und Behandlung von neuropsychologischen Störungen ist **Aufgabe qualifizierter Neuropsycholog\*innen**. Sie setzt eine genaue Kenntnis der psychologischen und neuropsychologischen Theorien und der Paradigmen, die den eingesetzten Verfahren zugrunde liegen, sowie der funktionellen Netzwerke, die die jeweilige Störung kontrollieren, voraus. Die Behandlung der kognitiven Störungen ist häufig nur ein Teilaspekt der multiplen Folgen einer Hirnschädigung.

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 kognitive 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 werden diese Aspekte näher dargestellt. (Siehe hierzu das Supplement).

Kognitive Störungen sind unter Berücksichtigung der **psychischen Gesundheit** (vgl. Kapitel "Psychische Aspekte") sowie einer möglichen Fatigue (vgl. „Fatigue“) zu interpretieren. Ob fahreignungsrelevante sowie berufsrelevante kognitive Leistungsminderungen vorliegen, soll bei der Beratung und Therapie entsprechend berücksichtigt werden.

## 16.3 Therapieoptionen

Daten zu kausalen neuropsychologischen Therapien bei Long/Post-COVID-Syndrom 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.

## 16.4 Häufig gestellte praxisrelevante Frage

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

Es sollten Pausen bei Bedarf angeboten werden oder die Untersuchung in mehrere getrennte 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.

## 16.5 Offene neuropsychologische Frage

**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-Krankheit sein können [182, 183]. Weitere Studien sind erforderlich.

# 17 Ophthalmologische Aspekte

## 16.1. Einleitung

Der erste Arzt, der 2019 die neuartige Erkrankung COVID-19 auf Grund des SARS-CoV-2 beschrieb, war ein 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 Patienten befinden können [184-186]. Die SARS-CoV-2-RNA konnte zudem bereits in konjunktivalem Gewebe nachgewiesen werden [187]. 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 [188-192]. In Tiermodellen fand man zudem einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, eine retinale Vaskulitis sowie eine Degeneration von retinalen Zellen [193-195].

Während der akuten Infektion schwanken die Prävalenzen für eine Augenbeteiligungen zwischen 2% und 32% [196-201]. Für eine Assoziation einer COVID-19 mit ophthalmologischen Befunden muss ein akuter bzw. ein durchgemachter Infekt 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 [202-205]. Begleitend kann sich auch eine Keratokonjunktivitis entwickeln [206]. Reaktivierungen von bereits vorbestehenden Infektionen (z.B. Herpes) können alle okulären Strukturen betreffen [207, 208]. Tiefere Augenstrukturschäden entstehen zumeist als Folge eines inflammatorischen, vaskulären oder neuronalen Pathomechanismus:

- Vaskulär: Neben Zentralvenenverschlüssen [209] und Zentralarterienverschlüssen [190], werden Mikrozirkulationseinschränkungen in spezifischen retinalen Schichten (z.B. im Rahmen einer akuten makulären Neuroretinopathie (AMN) oder parazentral akuten mittleren Makulopathie (PAMM) [210]) beschrieben. Teils kann der visuelle Cortex im Rahmen eines Infarktes betroffen sein [211].
- Inflammatorisch: Alle vaskularisierten Gewebe können involviert sein (z.B. als Episkleritis [212, 213], (nekrotisierende) anteriore Skleritis [214], posteriore Uveitis ). [215-217].
- Neuronal: Es sind eine Optikus-Neuritis [218-220], ein Papillenödem [221, 222] sowie eine Paralyse des III., IV., VI. Hirnnervs beschrieben [223-225].

## 17.1 Diagnostikempfehlung

Berichten Patienten nach einer 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 eine

- z.B. Überprüfung der Sehschärfe und des intraokularen Druckes
- z.B. Spaltlampenuntersuchung der Vorderabschnitte
- z.B. Überprüfung des Gesichtsfeldes (Perimetrie)

- z.B. Überprüfung eines möglicherweise stattgehabten oder persistierenden vaskulären oder inflammatorischen Ereignisses (Fluoreszenzangiographie, optische Kohärenztomographie, OCT, OCT-Angiographie)
- z.B. Erhebung eines neuro-ophthalmologischen Status
- z.B. entsprechende Blutserologie (zum Ausschluss einer rheumatologischen oder anderen infektiösen Genese)

## 17.2 Therapieoptionen

Da ein Teil der Augenbeteiligungen im Rahmen der 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.

## 17.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

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

**Empfehlung:** Ja, 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 COVID-19 anstecken?

**Empfehlung:** Aktuell gibt es keine Evidenz-basierten Daten auf diese Frage. Vermutet wird ein Infektionsweg über die Tränenwege und Nasenschleimhaut. Hier besteht auch die Verbindung zum 1. Hirnnerven dem N. olfactorius. Deshalb ist das Tragen einer Schutzbrille im Umgang mit COVID-19-Patienten empfohlen [226].

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

**Empfehlung:** Ja, es können Viruspartikel aus dem Tränenfilm als Aerosole in die Luft freigesetzt werden. Ob dies für eine Ansteckung reicht ist aktuell unbekannt [227].

**Frage:** Kann der Augeninnendruck beim Long/Post-COVID-Syndrom ansteigen?

**Empfehlung:** Erste experimentelle Daten sprechen für eine Assoziation eines erhöhten intraokularen Druckes (IOD) und Long/Post-COVID über einen autoimmun vermittelten Weg. Eine Messung des IODs ist daher anzuraten.

**Frage:** Wie führt man eine Gesichtsfelduntersuchung während der SARS-CoV-2-Pandemie durch?

**Empfehlung:** Die Hygienemaßnahmen sollen sowohl SARS-CoV-2-Infektionen bei Patient\*innen und Personal vermeiden als auch die Verbreitung verhindern. Perimetrieuntersuchungen sollen nicht bei bestehender SARS-CoV-2-Infektion und nicht bei SARS-CoV-2-Verdacht, bis eine SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen ist, und nur bei Patient\*innen ohne auf SARS-CoV-2- Infektion weisende Symptome durchgeführt werden [228].

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

## 18 Pädiatrische Aspekte

### 18.1. Einführung

Bislang liegen nur wenige systematische Daten zu Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) mit Long/Post-COVID-Syndrom entsprechend der Definitionen von NICE und WHO vor [17, 229]. Die WHO hat angemerkt, dass für Kinder möglicherweise eine separate Definition angemessen sein könnte, ohne eine solche bislang vorzugeben [17]. Bislang 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. Bei einigen sind psychosoziale Teilhabe und Lebensqualität aufgrund des Long/Post-COVID-Syndroms eingeschränkt [66].

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 Kontrollen lag bei 0,8 -13%, mehrheitlich bei weniger als 5% [230-237] . Die Heterogenität der Prävalenzdaten ist vor allem den vielfältigen Unterschieden im Studiendesign geschuldet [65, 238]. 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 [239]. Schwere Verläufe mit deutlich eingeschränkter Teilhabe sind möglich [240], darunter gemäß eigenen Beobachtungen bei Adoleszenten auch einzelne Fälle mit postviralem ME/CFS. Zu möglichen Risikofaktoren für ein Long/Post-COVID-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen liegen nur wenige und zum Teil nur vorveröffentlichte Daten vor. Sie sprechen für ein möglicherweise erhöhtes Risiko in der Adoleszenz und bei weiblichem Geschlecht sowie nach initial schwerem COVID-19-Verlauf und bei chronischer Vorerkrankung, inklusive Allergien [233, 241-244]. Der Einfluss der verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten auf Prävalenz, Schweregrad und Verlauf von Long/Post-COVID bei Kindern und Jugendlichen ist noch unklar. Insgesamt ist der pädiatrische Forschungsbedarf zum Long/Post-COVID-Syndrom hoch [245].

## 18.2. Empfehlungen zur Diagnostik

Eine sorgfältige ärztliche Abklärung ist unerlässlich, um die Symptome der jungen Betroffenen differenzialdiagnostisch genau einzuordnen. Prinzipiell liegen ähnliche Symptome wie bei Erwachsenen vor. Häufig sind Fatigue, kognitive Störungen und Schmerzen [232, 245]. Dabei müssen verschiedene somatische und psychische Erkrankungen berücksichtigt werden, die sich mit ähnlichen Symptomen manifestieren. Besonders schwierig kann die Abgrenzung von den häufigen psychischen Störungen in Folge der pandemiebedingten Belastungen („Long Lockdown“) sein [246, 247]. Bei Schilderung von Symptomen und Zeichen, die auf ein Long/Post-COVID-Syndrom hinweisen können, sollte zunächst eine ausführliche Anamnese, umfassende körperliche Untersuchung und Basisdiagnostik im Labor durchgeführt werden. Die Dringlichkeit einer erweiterten Differenzialdiagnostik sollte anhand der Einschränkungen der Alltagsfunktion und Teilhabe abgeschätzt werden. Bei Persistenz der Symptome länger als vier Wochen oder Hinweisen in der Basisdiagnostik ist eine erweiterte Diagnostik zu empfehlen. Vorschläge zum diagnostischen Vorgehen finden sich in dem Konsensuspapier der Konventgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ) [248].

## 18.3. Therapieoptionen

Auch bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Therapie bislang symptomorientiert. Bei der interdisziplinären Behandlung sind somatische und psychische Aspekte zu berücksichtigen und die Belastbarkeit individuell zu beachten. Die Wirksamkeit der Behandlungsmaßnahmen sollte kurzfristig und regelmäßig evaluiert werden. Die psychosoziale Unterstützung beinhaltet auch den

angemessenen Nachteilsausgleich in Schule oder Ausbildung. Vorschläge zum therapeutischen Procedere finden sich in dem oben erwähnten Konsensuspapier der Konventgesellschaften der DGKJ [248].

## 18.4. Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

**Frage:** Wie häufig ist Long/Post-COVID bei Kindern?

Die Prävalenz von Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ist noch nicht geklärt. Sie wird in kontrollierten Studien überwiegend mit weniger als 5% der Infizierten angegeben.

**Frage:** Sind Risikofaktoren für ein Long/Post-COVID-Syndrom im Kindes- und Jugendalter bekannt?

Die Daten sind weniger schlüssig als bei Erwachsenen. Sie sprechen für ein möglicherweise erhöhtes Risiko in der Adoleszenz und bei weiblichem Geschlecht sowie nach initial schwerem COVID-19-Verlauf und bei chronischer Vorerkrankung, inklusive Allergien.

**Frage:** Wann sollte eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen?

Die Dringlichkeit einer erweiterten Differenzialdiagnostik sollte anhand der Einschränkungen der Alltagsfunktion und Teilhabe abgeschätzt werden. Bei Persistenz der Symptome länger als vier Wochen oder Hinweisen in der Basisdiagnostik ist eine erweiterte Diagnostik zu empfehlen.

**Frage:** Worauf muss bei der Differenzialdiagnostik besonders geachtet werden?

Insbesondere muss das Long/Post-COVID-Syndrom von den wesentlich häufigeren psychischen Störungen in Folge der pandemiebedingten Belastungen ("Long Lockdown") 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 möglich aber selten. Ältere Adoleszente sind eher betroffene als jüngere Kinder.

## 18.5 Offene Fragen zu Long/Post-COVID bei Kindern und Jugendlichen

- Was sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines Long/Post-COVID-Syndrom und dessen schwere Verlaufsformen beim Kind bzw. Jugendlichen?
- Welches sind die ursächlichen molekularen, immunologischen und psychologischen Mechanismen beim Kind bzw. Jugendlichen?
- Gibt es verlässliche Biomarker beim Kind bzw. Jugendlichen?
- Gibt es wesentlich Unterschiede zwischen Long/Post-COVID-Syndrom und anderen Formen postviraler Syndrome z.B. nach Infektioser Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus beim Kind bzw. Jugendlichen?
- Kann Long/Post-COVID beim Kind bzw. Jugendlichen verhindert werden?
- Wie sieht die optimale Behandlung beim Kind bzw. Jugendlichen aus?

## 19 Pneumologische Aspekte

Die klinischen Manifestationen von COVID-19 reichen von asymptomatischen/milden Symptomen bis hin zu schweren Erkrankungen mit Hospitalisierung und Todesfällen [249]. Die meisten Patienten erholen sich nach der Erkrankung unabhängig vom Schweregrad. Ein Teil der Patienten bleibt nach akuter Erkrankungsphase symptomatisch [250].

### 19.1 Diagnostikempfehlungen

Basierend auf den Daten zu milden und schweren COVID-19-Verläufen sind die Symptomkonstellationen u.U. different. Pulmonale Beschwerden wie Husten oder Luftnot oder Leistungsknick sind multifaktoriell und nicht zwingend assoziiert mit abnormaler Bildgebung oder Lungenfunktion [251, 252], wobei Lungenveränderungen auch nach einem Jahr noch radiologisch sichtbar sein können [253].

#### 19.1.1 Dyspnoe/thorakale Beschwerden

**Dyspnoe** und unspezifische thorakale Beschwerden sind häufig aufgeführte Symptome drei bis sechs Monate nach Erkrankung und bedürfen der Abklärung mittels Funktionstests in **Ruhe** (insbesondere Diffusionskapazität, Blutgasanalyse) und unter **Belastung** (6-Minuten-Gehtest ggf., Ergospirometrie) sowie ggf. einer weiteren zum Beispiel kardialen Diagnostik (s. Kapitel Kardiologie). Dyspnoe wird allerdings oft beschrieben ohne Auffälligkeiten in der Lungenfunktion oder Bildgebung. Faktoren können kardiorespiratorischer, neuromuskulärer oder psychischer Genese sein. Eine Phänotypisierung der Dyspnoe und Belastungseinschränkung kann durch die

Ergospirometrie gelingen: Häufig hierbei erhobene Befunde sind Dekonditionierung und Hyperventilation [254-257].

Unter Berücksichtigung möglicher Vorerkrankungen und in Abhängigkeit der Befunde, schließt sich die entsprechende Bildgebung ein.

### 19.1.2 Schlafmedizinische Störungen (Ein-, Durchschlaf-, Konzentrationsstörung):

Bei schweren COVID19-Verläufen tritt nicht erholsamer Schlaf mit Müdigkeit sowie in der Folge Ängstlichkeit und depressiver Verstimmung bei einem relevanten Anteil der Patienten auf [63]. Die Produktion von Zytokinen im zentralen Nervensystem („glymphatisches System“) [258] kann postvirale Symptome verursachen, da pro-inflammatorische Zytokine zu einer autonomen Beeinträchtigung führen, die u.a. zu hohem Fieber führt. Langfristige Folgen sind dysregulierter Schlaf-Wach-Zyklus, kognitive Beeinträchtigung, Anhedonie, Distress und Anergie [259]. In den bislang vorliegenden schlafmedizinischen Untersuchungen zeigen sich insbesondere Insomnien [260]. Des Weiteren gibt es Hinweise auf REM-Phasen assoziierte Schlafstörungen [261] als Ausdruck der zerebralen infektassoziierten Pathologie [262], jedoch liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor. Insomnien treten auch als Kollateralschaden der Pandemie in der nicht an COVID-19 erkrankten Bevölkerung gehäuft auf. Ursachen sind u.a. Reizüberflutung, Bildschirmarbeit und Beunruhigung durch die pandemische Situation [263].

Zur schlafmedizinischen Diagnostik ist je nach Ausprägung und spezifischer Symptomatik (Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer, imperative Einschlafneigung tagsüber als Hinweise auf eine schlafbezogene Atmungsstörung, die einen abwendbar gefährlichen Verlauf darstellt, Referenz 52) eine Screening-Polygraphie (PG) zu erwägen und ggf. sollte eine (Video-) Polysomnographie angeschlossen werden.

### 19.1.3 Husten

Husten findet sich post-akut häufig. Bei persistierendem Husten ist eine weiterführende Abklärung in der aktuellen deutschen Hustenleitlinie aufgeführt [264]. Die Lungenfunktion mit Bronchospasmodolyse und ggf. ein unspezifischer Provokationstest sind wichtige diagnostische Untersuchungen in der Abklärung.

## 19.2 Therapieoptionen

Nach Ausschluss von spezifisch behandelbaren Komplikationen wie Asthma, Lungenarterienembolie (LAE), Fibrose etc. sind Maßnahmen wie Atemphysiotherapie, Sport-/Bewegungstherapie, Dyspnoetraining etc. s. Rehakapitel sowie Supplement Logopädie angezeigt.

## 19.3 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

**Frage:** Welche Bildgebung benötigen wir für Long/Post-COVID Patienten?

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). Das häufigste bildgebende Korrelat sind Milchglastrübungen, während Retikulationen, Konsolidierungen sowie Traktionsbronchiektasen in der chronischen Phase seltener zu sehen sind [49, 63, 265, 266].

Noch nach einem Jahr nach stationärer Behandlung zeigen Patienten, die schwer an COVID-19 erkrankt waren, pulmonale Veränderungen in der CT-Bildgebung. Männer über 60 Jahre, die auf der Intensivstation waren zeigen am häufigsten Veränderungen [253, 267]. Die D-Dimer-Erhöhung ist in der Regel Ausdruck anhaltender Inflammation und spiegelt die Schwere der Erkrankung wider. Nur selten wird im Verlauf eine Thrombose der Lungenarterien nachgewiesen [268]. Als kritisches Intervall werden hier die ersten sechs Monate nach COVID-19 angegeben [269].

Ob und inwiefern eine interstitielle Lungenerkrankung bei den initial schwer an COVID-19 Erkrankten entsteht, ist Gegenstand der Forschung. Auch die Virusvarianten und möglicherweise der Impfstatus könn(t)en hierauf einen Einfluss haben.

Algorithmen empfehlen, dass sich Patient\*innen mit pulmonalen Beschwerden und funktionellen Einschränkungen zunächst einer konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax unterziehen [270]. Werden dort bzw. in der Funktionsdiagnostik abnorme Befunde erhoben, sollten eine (Angio)-CT bzw. wenn verfügbar eine „Dual Energy“ CT (DECT) durchgeführt werden [271]. Hierdurch ist ein großer Anteil denkbarer Veränderungen gut dargestellt. Sollten sich Hinweise auf eine periphere Thromboembolie bzw. unklare Befunde finden, kann um eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ergänzt werden [272]. Selten findet sich eine postinfektiöse obliterative Bronchiolitis, hier kann eine CT in Expiration (airtrapping) benötigt werden [273].

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 [274, 275]. Es gibt eine Reihe von Arbeiten zur experimentellen Bildgebung, wie dem Xenon-MRT, die aktuell allerdings wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten ist [276].

**Empfehlung:** Bei anhaltender oder schwerer bzw. zunehmender Dyspnoe nach COVID-19 sollten eine Lungenfunktion 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 routinemässig durchgeführt werden?

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass die Spiroergometrie bei Patient\*innen mit Long/Post-COVID-Syndrom insbesondere eine Dekonditionierung nach der Erkrankung belegt [254-257]. Sie kann hilfreich für die Erstellung eines Trainingsprogramms sein und Trainingserfolge zu erfassen.

**Frage:** Ist eine systemische Steroidtherapie notwendig bei radiologischen Lungenresiduen im Rahmen des Long/Post-COVID-Syndroms?

Es konnte gezeigt werden, dass nach 60 bzw. 100 Tagen Follow-up bei Patient\*innen nach COVID-19 die pathologischen Veränderungen abnehmen [277]. Das gilt vor allen Dingen für die Milchglasveränderung und die Retikulation, aber auch die bronchiale Dilatation. Das trifft für Patient\*innen mit mildem bis kritischem Akutverlauf zu [277]. Ob und wie oft es zu einer progressiven Fibrosierung der Lunge kommt, ist unklar. Bisher liegen nur wenige kasuistische Daten vor, so dass über eine immunsuppressive Therapie im Einzelfall entschieden werden sollte, wenn nach entsprechender Abklärung ein progredienter interstitieller Lungenprozess vorliegt. Für eine antifibrotische Therapie gibt es aktuell keine ausreichende Evidenz [278].

**Empfehlung:** Wichtigstes Ziel ist die Symptomkontrolle im Verlauf. Pneumologische Diagnostik (Diffusionskapazität, bei Einschränkung Schnittbilduntersuchung und ggf. Entscheidung durch ein interdisziplinäres Board für interstitielle Lungenerkrankungen (ILD-Board)).

Eine routinemässige Gabe von Steroiden und eine antifibrotische Therapie sollen nicht durchgeführt werden.

**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 [264] ein Therapieversuch mit einem inhalativen Corticosteroid (ICS) und/oder Beta-2-Sympathikomimetikum durchgeführt werden, insbesondere, wenn Hinweise für eine bronchiale Hyperreagibilität bestehen. Ggf. sind auch muskarinerge Substanzen bei postinfektiösem Husten wirksam [264, 279].

**Empfehlung:** Inhalatives Corticosteroid +/- Bronchodilatoren als Versuch bei persistierenden Hustenbeschwerden. Ggf. langwirksame antimuskarinerge Antiobstruktiva (LAMA) Versuch.

**Frage:** Gibt es Besonderheiten des Verlaufs bei Asthmatiker\*innen nach COVID-19? Mit ICS behandelte Asthmatiker, die ihre Therapie auch während der Infektion verwenden/anpassen, haben kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf oder die Entwicklung eines Long/Post-COVID-Syndroms. Allerdings ist mit einer schlechteren Asthmakontrolle und erhöhtem Bedarf an inhalativer Therapie für bis zu einem Jahr zu rechnen. Die Kontrollintervalle nach SARS-CoV-2-Infektion sollten daher nach klinischen Beschwerden angepasst und die Symptome der Asthmaexazerbation von Long/Post-COVID-Symptomen abgegrenzt werden [280, 281].

#### 19.4 Offene pneumologische Fragen:

- Haben Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ein Risiko für eine Aktivierung ihrer Grunderkrankung durch SARS-CoV-2?
- Gibt es eine Prädisposition oder Faktoren, die einen fibrotischen Verlauf begünstigen?
- Kann eine frühzeitige systemische oder inhalative Corticosteroid-(ICS) Therapie den Husten nachhaltig günstig beeinflussen?
- Gibt es durch Virusvarianten bedingt unterschiedliche Pathologien im Respirationstrakt?
- Welchen Einfluss hat die invasive Beatmung auf die SARS-CoV2-erkrankte Lunge?

## 20 Psychische Aspekte

### 20.1 Einleitung

#### 20.1.1 Pathogenetische Zusammenhänge psychischer Störungen mit dem Long-/Post-COVID-Syndrom

Psychische Symptome werden aktuell überwiegend als Folge der Infektion mit SARS-CoV-2 sowie der pandemieassoziierten Belastungen und persistierenden Einschränkungen diskutiert. Es ist außerdem hinreichend belegt, dass psychische und psychosomatische Vorerkrankungen Vulnerabilitätsfaktoren für das Auftreten von psychischen Long/Post-COVID-Symptomen darstellen. Zudem legen psychoneuroimmunologische Konzepte nahe, dass insbesondere Stress zur Verschlechterung und Chronifizierung von inflammatorischen Erkrankungen beitragen kann [282]. Auch wurden Zusammenhänge zwischen initial schwacher Immunabwehr und langfristig erhöhten Inflammationsparametern mit Fatigue berichtet [175]. Hinsichtlich Depression wird zudem ein Beitrag von Zytokinsturm, Mikrogliaaktivierung und Makrophagenüberaktivierung zur Depressionsentstehung diskutiert [283, 284]. 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.

#### 20.1.2 Prävalenz von psychischen Symptomen und Erkrankungen bei Long/Post-COVID

Bereits nach einer SARS-CoV-Infektionswelle in Singapur 2003 konnten erhöhte Stressindikatoren einschließlich einer veränderten endokrinen Stressreaktion und gehäuftem Auftreten von psychischen Erkrankungen festgestellt werden. Dabei zeigten COVID-19-Patienten, die einer Krankenhausbehandlung bedurften, drei Monate bis 4 Jahre nach einer SARS-CoV-Infektion in 15 bis 60 % der Fälle Hypocortisolämie, erhöhte Angst- und Depressionswerte, Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), einer somatoformen Schmerzstörung oder einer Zwangsstörung, meist gemessen mit validierten Fragebögen bzw. PROM [285-290]. Zahlreiche Studien zu COVID-19, meist an Patienten nach stationärer Behandlung, aber auch Studien an positiv-getesteten Erkrankten, bestätigen diesen Zusammenhang auch für die Erkrankung mit SARS-CoV-2 [193, 194] darunter eine stetig wachsende Reihe von Metaanalysen [291-293], z.B. eine Metaanalyse mit 44 Studien, die Angst in 17%, Depression in 38%, PTBS in 41% und Somatisierung 36% der Fälle ermittelte [293] und eine Metaanalyse an 19 Studien mit Angstsymptomatik bei 23% und depressiver Symptomatik bei 12% der Studienteilnehmer, die zeigen konnte, dass im weiteren Verlauf 6 und 12 Monate nach Erkrankung diese Werte anstiegen.

Die Zahlen schwanken also zwischen verschiedenen Auswertungen, wobei im Schnitt mit einer Psychopathologie bei jedem dritten Patienten gerechnet werden muss. Patienten mit stationärer Behandlung versus ambulanter zeigten in einigen Studien geringere Werte in anderen höhere mit insgesamt inkonsistentem Bild [165, 294]. Gerade bei PTBS können diese Werte jedoch poststationär über einen längeren Zeitraum weiter steigen, insbesondere wenn Indikatoren niedriger Resilienz bestehen [295, 296].

Im vertiefenden Detail fand sich eine auf 6 % erhöhte Inzidenz von psychosomatischen und psychiatrischen ICD-10-Erstdiagnosen in einer retrospektiven Studie an über 44.000 Überlebenden einer SARS-CoV-2-Infektion im Zeitraum 14 bis 90 Tage nach Infektion, darunter Angsterkrankungen, Depression, Schlafstörungen und Demenz, während in einer Kontrollkohorte nur 2.5 – 3.4 % detektiert werden konnten [297, 298]. In einer Studie an 402 Überlebenden einer SARS-CoV-2-Infektion wurde bei 56 % wenigstens eine psychische Erkrankung einen Monat nach Erkrankung ermittelt [299]. Der Einsatz von Instrumenten wie dem *Patient Health Questionnaire* (PHQ), dem *State and Trait Anxiety Index* (STAI) oder der PTBS-Checkliste für Zivilpersonen (PCL-C) zeigte auf verschiedenen Kontinenten (Amerika, Europa, Asien) zwischen 3 Wochen und 3 Monaten nach Erkrankung substantielle Prozentsätze an Überlebenden mit den folgenden Symptomen bis zu: 60 % Fatigue [300], 40 % Schlafstörung [299], 42 % Depressionen [299, 301], 42 % Angststörungen [299, 301], 34 % PTBS [299, 301-304], 20 % Stresssymptomen [300], 20 % Zwangsstörungen [299]. Virusinfektionen werden zudem in Zusammenhang mit der Entwicklung von Psychosen gebracht [305]. Weitere Meta-Analysen bestätigen dieses Bild, wenn auch mit großer Heterogenität [306, 307].

Interessanterweise scheint die Zuschreibung von langfristig bestehenden Symptomen als Folgeerscheinung eines SARS-CoV-2-Infektes auch von der Überzeugung abzuhängen, ob eine Infektion durchgemacht wurde. So konnte eine populationsbasierte Querschnittstudie aus Frankreich eine deutlich höhere Symptomlast 10-12 Monate nach Eingangsuntersuchung mittels Serologie bei Menschen feststellen, die davon überzeugt waren, dass sie einen SARS-CoV-2-Infekt durchgemacht hatten, und zwar sowohl, wenn eine positive Serologie vorlag, als auch, wenn eine negative vorlag, ein Unterschied, der für das Symptom Fatigue besonders ausgeprägt war [22]. 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 medierende Effekte auf die Entwicklung psychischer Symptome und Erkrankungen nach einem akuten SARS-CoV-2-Infekt werden außerdem z.B. für das Alter, das Geschlecht, den sozioökonomischen Status und vorbestehende psychische Erkrankungen beschrieben. So sind Kinder stark und Patienten über 65 weniger gefährdet eine psychische Erkrankung zu entwickeln [308], wobei gerade bei Kindern unklar ist, wie groß der Einfluss von Pandemie-bedingtem Stress hierauf ist [245]. Frauen tragen ein höheres Risiko psychisch zu erkranken [245, 309-311], ebenso Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status [312]. Bei psychischen Erkrankungen prädisponiert insbesondere, wenn vor der akuten COVID-19 eine Angst- oder depressive Erkrankung diagnostiziert wurde [313, 314]. Auf diese Patientengruppen 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 [315]. Zur Long/Post-COVID-Symptomatik gibt es hierzu noch keine Daten, klinische Erfahrungen sprechen aber dafür, dass insbesondere dysfunktionale Vermeidungs- und Durchhaltungsmustern [316] eine Bedeutung zukommt.

Bei klinischem Verdacht auf psychische Symptome im Sinne einer Fatigue (siehe hierzu Kapitel 9 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**), 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)\*. Die Datenlage zu Laboruntersuchungen, insbesondere zur Erhärtung einer stress-assoziierten Diagnose, ist weiterhin noch zu uneinheitlich für eine Empfehlung. Die Diagnostik sollte entsprechend den Richtlinien für die jeweilige Verdachtsdiagnose erfolgen.

Frage	Verdachtsdiagnose
<ul style="list-style-type: none"><li>Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?</li></ul>	Depression

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haben Sie schon einmal einen Angstanfall gehabt, bei dem Sie plötzlich von Angst, Beklommenheit und Unruhe überfallen wurden?</li> <li>• Haben Sie manchmal unbegründet Angst z.B. in öffentlichen Verkehrsmitteln, auf öffentlichen Plätzen, vor besonderen Situationen, Gegenständen oder Tieren?</li> <li>• Haben Sie sich im letzten Monat oder länger ängstlich, angespannt oder voller ängstlicher Besorgnis gefühlt?</li> </ul>	Angststörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haben Sie ein ungewöhnlich schreckliches oder lebensbedrohliches Ereignis erlebt, unter dessen Nachwirkungen Sie heute noch leiden?</li> </ul>	PTBS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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?</li> <li>• Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?</li> </ul>	Zwangsstörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leiden Sie unter häufigen und wechselnden Beschwerden (z.B. Kopf-, Brust-, Gelenk-, Muskel-, oder Bauchschmerzen, Darmbeschwerden, Hautjucken, Herzsrasen oder Luftnot), für die die Ärzte keine hinreichend erklärende Ursache finden?</li> </ul>	Somatisierungsstörung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fühlen Sie sich mit der Bewältigung eines einschneidenden Ereignisses in Ihrem Leben so stark belastet, dass dadurch Ihr Befinden spürbar beeinträchtigt ist?</li> </ul>	Anpassungsstörung

Tabelle 1

Screeningfragen zu psychosomatischen und psychiatrischen Erkrankungen. Auswahl Kernscreeningfragen in Anlehnung an Leitlinienempfehlungen, operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD) [317] und Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID) [318].

## 20.2 Behandlungsoptionen

Psychische Symptome und Erkrankungen sowie Hinweise auf dysfunktionales Coping sind in der Planung und Durchführung einer Behandlung und Rehabilitation von Long/Post-COVID zu berücksichtigen, inklusive der Behandlung von Fatigue (siehe hierzu Abschnitt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) 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 Patienten zu vermeiden und die Beschreibung von Symptomen zunächst offen und unvoreingenommen entgegen zu nehmen. Psychotherapeutische Behandlung ist angezeigt, wenn eine klinisch relevante Diagnose gesichert ist, Einschränkungen bestehen, die die Möglichkeiten der Alltagsbewältigung deutlich einschränken (z.B. die Fähigkeit, die Tagesstruktur aufrechtzuerhalten) oder die subjektive Belastung so groß ist, dass die Lebensqualität und Alltagsbelastbarkeit deutlich eingeschränkt sind. Auch die Veränderung einer 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) [319] zur Verfügung. Im stationären Setting hat sich eine gute Kommunikation von Psycho- und Sport-/Bewegungstherapie im therapeutischen Team bewährt, um dysfunktionales Vermeidungs- oder Selbstüberforderungsverhalten frühzeitig erkennen und thematisieren zu können. 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. [320-323]). Ausdauerorientierte körperliche Aktivität hat hier eine hohe Relevanz und in der jüngeren Vergangenheit konnten in Metaanalysen vermehrt Effekte für das Krafttraining gezeigt werden [324].

Im ambulanten Bereich stehen alle fachpsychotherapeutischen Angebote unspezifisch zur Verfügung. In diesem Bereich laufen aktuell Studien zur Effizienz von spezifischen psychotherapeutischen Konzepten bei Patienten mit Psychopathologie nach COVID-19 [325], z.B. Verhaltenstherapie [326], spezialisierte Post-COVID mit Gruppentherapieangeboten und psychoedukative Programmen, sowie digitale Angeboten (z.B. [www.cope.corona.de](http://www.cope.corona.de)) wobei Psychotherapiestudien bislang deutlich unterrepräsentiert sind [327]. Bei Persistenz oder Exazerbation der Symptomatik im ambulanten Setting ist die stationäre Akut-Behandlung bzw.

Rehabilitation angezeigt. Zentral ist die multimodale Behandlung der Patienten [282, 328] Dies schließt auch die Einbindung von Bewegungsangeboten [329], Selbsthilfe-Gruppen (z.B. Long COVID 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 werden. Bei Verdacht auf Einschränkungen der psychischen Gesundheit (anhaltende Erschöpfung, anhaltende Niedergeschlagenheit, unbegründete Ängste, Einschränkung der Lebensqualität usw.) sollte eine entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden, um frühzeitig eine adäquate Behandlung in die Wege leiten zu können und Chronifizierung zu verhindern.

### 20.3 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. Patient\*innen mit Ergebnis-offener und Wertungs-freier 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 Gespräch anbieten. Ggf. 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 Long/Post-COVID-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.

## 20.4 Offene psychosomatische und psychiatrische Fragen

Gibt es einen (Endo-)Phänotyp für psychiatrische und psychosomatische Symptome?

Welche Wechselbeziehung besteht zwischen psychischen Symptomen und Entzündungsgeschehen (z.B. Krankheitsverhalten auslösende Zytokine)?

Kann die Entwicklung bzw. Verstärkung von psychischen Erkrankungen im Rahmen einer SARS-CoV-2- Infektion durch präventive Maßnahmen begrenzt bzw. verhindert werden?

Inwieweit kann eine psychotherapeutische oder psychopharmakologische Mitbehandlung auch somatische Beschwerden bei Long/Post-COVID reduzieren?

Welchen Einfluss (und damit auch Verantwortung) hat die öffentliche Berichterstattung über das Ausmaß, in dem Angst und Depression im Rahmen einer Pandemie auftreten?

Welche Rolle spielen dysfunktionale Schon- bzw. Durchhaltemuster im Sinne des *Avoidance/Endurance*-Konzepts bei der Chronifizierung der Post-COVID-Symptomatik?

## 21 Rehabilitation

### 21.1 Einleitung

Eine kausale Therapie des Long/Post-Covid-Syndroms 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 Patienten mit entsprechenden somatischen Beeinträchtigungen nach schwerer COVID-19 führt [330-333]. Die medizinische Rehabilitation COVID-19-Betroffener hat bereits wesentlichen Anteil an der medizinischen Rehabilitationsversorgung, wie u.a. eine Erhebung der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V. dokumentiert [334]. Die Erhebung zeigt, dass der Versorgungsbereich der medizinischen Rehabilitation überwiegend auf die Versorgung von Betroffenen mit Long/Post-COVID vorbereitet ist. In der Stichprobe gaben 173 von 338 teilnehmenden Einrichtungen (51%) an, Rehabilitationsmaßnahmen für Patient\*innen mit einer Post-COVID-(Zusatz-)Diagnose (U09.9!) anzubieten. Rehabilitationsangebote für Betroffene mit Long/Post-COVID 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. Im Jahr 2021 gingen alleine bei der Deutschen Rentenversicherung Bund (ohne Regionalträger) 8.000 Reha Anträge mit Bezug zu COVID-19 ein.

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. Beim Post-COVID-Syndrom 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); vor dem Hintergrund von Patientenpräferenzen und möglicherweise ebenfalls vorliegender Implikationen (z. B. Muskelschwäche) individuell angepasstes Krafttraining

- neuropsychologische Diagnostik und kognitives Training bei entsprechenden Beeinträchtigungen
- fallbezogen weitere Therapien wie z.B. Ergotherapie und Logopädie
- spezifische Psychoedukation zum Post-COVID-Syndrom
- Psychotherapie zur Optimierung der Coping-Strategien, zur Therapie der häufig vorliegenden psychischen Komorbidität und ggf. zur Schmerzbewältigung

Zur Rehabilitation nach COVID-19 nimmt eine weitere Leitlinie ausführlich Stellung [335]. 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 Long/Post-COVID-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 [336].

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

Die **Anschlussheilbehandlung (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.

Ein **Heilverfahren (HV)** ist hingegen ohne vorhergehenden Krankenhausaufenthalt möglich. Das HV wird von den Versicherten 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. Ein HV kann aber z. B. auch von der GKV oder der Arbeitsagentur angeregt werden, z. B. 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 Versicherten ein Wunsch- und Wahlrecht, das zu berücksichtigen ist. Ein 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 nach dem erwerbsfähigen Alter (insbesondere Altersrentner) sowie bei Müttern und Vätern, sofern der mütter- beziehungsweise väterspezifische Kontext im Vordergrund steht.
- **Gesetzliche Unfallversicherung/Berufsgenossenschaften:** bei Erkrankung infolge (eines Arbeitsunfalls 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](http://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 Long/Post-COVID 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 [336, 337] im Sinne eines Heilverfahrens.

**Empfehlung:** Zur Behandlung von Long-/Post-COVID bedingten Einschränkungen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Partizipationsrestriktion entgegen zu wirken. Hierzu bieten sich Heilmittelverordnungen und/oder eine ambulante medizinische Rehabilitation gemäß BAR an. Ebenso kann ambulante Psychotherapie angeregt werden.

Eine teilstationäre (ganztagig 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 oder an der Arbeitswelt bestehen oder drohen, die der multimodalen ärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen und eine intensiviertere/rehabilitationsspezifische Behandlung erfolgversprechend erscheint

**Frage:** Welche Nachsorgeempfehlungen gibt es nach einer teilstationären oder stationären medizinischen Rehabilitation bei Long/Post-COVID?

Eine (teil-)stationäre Rehabilitation ist immer eine Phase der (intensiveren) rehabilitativen Behandlung, die häufig der ambulanten Fortsetzung bedarf. Bei Personen mit Long/Post-COVID ist zumindest mittelfristig der rehabilitative Bedarf inkl. Maßnahmen zur Förderung der Teilhabe am sozialen und Arbeitsleben über eine längere Zeit regelmäßig zu evaluieren, darauf macht die diesbezügliche Leitlinie aufmerksam [336, 337]. 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 zu steigern und wieder in den Arbeitsprozess einzugliedern.

Etabliert sind weitere Angebote der Reha-Nachsorge, z.B. Rehasport/Funktionstraining oder eine psychotherapeutisch geleitete Nachsorge-Gruppe (PSY-RENA; [338]). 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 Patienten und Coaching-Plattform für Coaches und Therapeuten (<https://de-rena.de/>).

**Empfehlung:** Nach Entlassung der Patienten aus der Frührehabilitation/Rehabilitation sollte symptomorientiert ambulant 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 Long/Post-COVID-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 Long/post-COVID-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 geben Ärzte alle relevanten Diagnosen verschlüsselt nach ICD-10-GM an. 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
  - G93.3 Chronisches Müdigkeitssyndrom [Chronisches Fatigue Syndrom],
  - R06.0 Dyspnoe
  - F06.7 Kognitive Störung
  - R47.0 Dysphasie und Aphasie
  - R47.1 Dysarthrie
  - R13.- Dysphagie
  - F32. Depressive Störung,
  - F40., F41. Angststörungen,
  - F43 Posttraumatische Belastungsstörung und Anpassungsstörung
  - F54 Psychische Faktoren bei der Bewältigung einer körperlichen Erkrankung (z. B. Coping-Probleme, dysfunktionales Krankheitsverhalten)
  - R43.- Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes

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

Beantragt wird die Rehabilitation vom Versicherten, ärztliche Aufgabe ist es, einen aussagekräftigen Befundbericht auszufüllen. Hierbei ist 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 Long/Post-COVID 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 geben Ärzt\*innen an, ob ihr 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).
- *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 geben Ärzt\*innen an, 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, sollte der Versicherte dies in seinem 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 Post-COVID-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](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Formulare/DE/_pdf/S0051.html) heruntergeladen und elektronisch ausgefüllt werden. Er wird derzeit mit 35 € vergütet.

### 21.3 Indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation

Im Weiteren werden indikationsspezifische Aspekte der medizinischen Rehabilitation für von Long/Post-COVID Betroffene thematisiert. Sind z.B. die pulmonalen, neurologischen oder kardiologischen Schädigungen (*Impairment*) für die Rehabilitationsbedürftigkeit führend, soll entsprechend eine indikationsspezifische pneumologische, neurologische oder kardiologische Rehabilitation erfolgen [336]. 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 [339]. 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 Long/Post-COVID mit der Symptomkonstellation Dyspnoe und körperlicher Minderbelastbarkeit / Fatigue können sowohl bei Patienten 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-Patienten nach einem schweren Akutverlauf mit Krankenhauseinweisung zeigen [330, 333, 339]. Pneumologische Rehabilitation konnte dazu beitragen, die körperliche Funktionsfähigkeit sowie lungenfunktionelle Einschränkungen zu verbessern.

In kürzlich veröffentlichten deutschen Studien wurden die Effekte nicht nur von Patienten mit schwerer COVID-19, sondern auch nach ambulant behandelter COVID-19 untersucht [333, 340]. Trotz eines milden bis moderaten Krankheitsverlaufs wiesen diese Patienten 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], [333]; um im Mittel ca. 100 m, [340]) sowie auch psychische Parameter bezogen auf Angst, Traumatisierung und Depression [340].

**Empfehlung:** Besteht nach COVID-19 eine alltags- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch Dyspnoe / und körperlicher Minderbelastbarkeit / Fatigue, soll sowohl bei Krankenhauserlassung, als auch bei Long/Post-COVID 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 Long/Post-COVID-Patient\*innen, die wegen alltags- 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 relevant einschränken.

#### Gruppe A

Das „Post-Intensive-Care“-Syndrom (PICS) stellt eine häufige und ernste Komplikation einer intensivmedizinischen Behandlung dar und kann später zu deutlichen Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Teilhabe führen [341, 342]. 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, die häufig als Mischbild vorliegen [343]. Kognitive Störungen beim PICS und so auch für COVID-19-Betroffene gezeigt [344] 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 [345, 346], als auch ggf. (erneut) im weiteren Verlauf. Auch 1 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 [347].

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 neurologischer Abschnitt der Leitlinie), die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

#### Gruppe B

In prospektiven Beobachtungsstudien fanden sich 3 bzw. 6 Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion gehäuft - auch bei primär nicht schwerer Infektion - als neurologische Funktionsstörungen neben einer Hyposmie oder Anosmie eine geminderte psychophysische Belastbarkeit, periphere Lähmungen (CIP/CIM), sprachliche bzw. kognitive Defizite und/oder Kopfschmerzen bzw.

Muskelschmerzen [348-350] bzw. auch polyneuropathisch bedingte neuropathische Beschwerden [168]. Auch in einem Post-COVID-Rehabilitationskollektiv wurden häufig neurologische Beeinträchtigungen, u.a. Koordinationsstörungen, Konzentrationsstörungen, Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit berichtet [340]. Im Verlauf der ersten Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion kommt es teilweise zu einer funktionellen Erholung (z.B. auch kognitiver Leistungen [351]). Nicht selten schränken die neurologischen Symptome die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben relevant und über längere Zeit ein.

### **Empfehlung:**

Alle (Post-)COVID-19-Betroffenen mit sensorischen, sensomotorischen Störungen, Schluck-, Sprech- oder Sprachstörungen und/oder kognitiven Veränderungen sollen einer neurologischen Evaluation und neurorehabilitativen Versorgung zugeführt werden.

Besteht nach COVID-19 eine alltags- und/oder berufsrelevante Beeinträchtigung durch sensomotorische Störungen, Schluck-, Sprech- oder Sprachstörungen und/oder kognitive Funktionsstörungen, soll sowohl bei Krankenhausentlassung, als auch bei Long/Post-COVID 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 [352].

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 [353], 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 beruflichen Wiedereingliederung.

**Empfehlung:** Bei persistierende Krankheitsfolgen im Rahmen einer COVID-19-assoziierten schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung wie einer Lungenarterienembolie (LAE), Myokarditis, oder einem akuten Koronarsyndrom (ACS) soll die Verordnung einer kardiologischen Rehabilitation erfolgen.

**Frage:** Wann ist (teil-)stationäre Rehabilitation zur Behandlung psychischer und psychosomatischer Erkrankungen bei Long-/Post-COVID-19 indiziert?

Psychosomatische Rehabilitation ist angezeigt bei

- klinisch relevanten psychischen Störungen im Rahmen der Long/Post-COVID-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 [354], wie sie bereits bei anderen komorbiden Störungen erfolgreich evaluiert wurden [355]. Hier 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

- 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 [356, 357]
- 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:
  - Ist die Bewältigung der täglichen Aktivitäten und einer Gehstrecke von 500 m in der Ebene symptomfrei möglich?
  - 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 das *Pacing* 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 [341]
  - Physiotherapie, Sport-/Bewegungstherapie (ambulante) Rehabilitation (z. B. [354])
  - Ergotherapie
  - Logopädie Ergo-, Psychotherapie
  - Logopädie [358]
  - Psychotherapie

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

Belastungsgrenzen und Berufseignung bei anhaltenden starken Einschränkungen sollten während einer Rehabilitation erhoben werden, und je nach Situation vor Arbeitsantritt mit den zuständigen Präventivkräften im Betrieb (Sicherheitsfachkraft, Betriebsärzt\*in) und den zuständigen Institutionen (Arbeitsinspektion) besprochen werden.

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 Long/Post-COVID derzeit noch als Komplex äußerst unterschiedlicher Symptome zu sehen ist, und als klare Diagnose nicht ausreichend definiert ist.

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 derzeitigen 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 Long/Post-COVID vermieden werden (daher max. "voraussichtliche Rückkehr"). Es sollte eher möglichst konstruktiv über eine gestufte Rückkehr in den Arbeitsprozess mit dem Arbeitgebenden gesprochen werden.

### 21.4.2 Wiederaufnahme des (Leistungs-)Sports

Die Wiederaufnahme des Sports wurde bei Athleten untersucht, hier gibt es Leitlinien aus dem Jahr 2019 der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft, die nach Infektion

- 12 Kanal-EKG
- Echokardiographie
- Bestimmung des Blutbildes, CrP, Troponin und NT-pro-BNP zu [359]

empfehlen. Wenn diese negativ sind, dann ist das Risiko eines kardiovaskulären Events in der Zukunft sehr gering. In speziellen Fällen (Myokarditissymptome, Auffälligkeiten im Echo) sollte ein MRT des Herzens angeschlossen werden (siehe Abschnitt 14.1) [360, 361]. Von pneumologischer Seite wäre eine symptomorientierte Untersuchung (siehe Abschnitt 19.1.1) ausreichend, wobei hier die Evidenz bei Long/Post-COVID fehlt.

## 22 Long/Post-COVID und Bewegungstherapie

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 [362]. Einen ausführlichen Überblick über die therapeutischen Potentiale der körperlichen Aktivität findet sich bei [363]. Vor diesem Hintergrund ist nicht nur plausibel, sondern dringend notwendig, die Bewegungstherapie in die Behandlungsstrategien von SARS-CoV-2-Infektionen und deren Folgen einzusetzen.

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 wird [364]. 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 [365]. Dieser Trend bestätigt sich weltweit [366].
- Eine Reihe von Studien fokussiert die Frage, ob und wie körperliche Aktivität geeignet ist, präventive Wirkung zu entfalten (vgl. [367]). Mangels empirischer Daten stützen sich diese Daten lediglich auf die Translation bekannter physiologischer Effekte der körperlichen

Aktivität wie der immunmodulatorischen Optimierung und antiinflammatorischer Effekte auf die COVID-19. Inzwischen liegt dazu ein ausführliches Review vor [368]. Daraus entstehen auch Konsequenzen für den Einsatz der Bewegungstherapie in der Behandlung der COVID Erkrankungen.

- Die hohe Prävalenz von Long/Post-COVID stimulierte und beschleunigte die Forschungsaktivitäten, so dass nun mehrere Studien publiziert wurden, die die Wirkung unterschiedlicher Interventionsformen untersuchten. Aufbauend auf dem PRISMA-Schema liegt dazu ein systematisches Review vor [329].

Seit zwei Monaten zählt das CDC körperliche Inaktivität zu den Faktoren, die das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19 erhöhen [369].

Grundlage für diese Einschätzung ist ein ausführliches Review, welches dazu insgesamt 25 Studien bewertet [370].

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 [371]. Inzwischen liegen differenzierte Trainingsempfehlungen für Personen nach COVID-19 vor. Daraus leiten sich die folgenden Empfehlungen ab [372-374]:

- Training der großen Muskelgruppen mit 1 bis 2 Sätzen bei ca. 10 Wiederholungen mit deutlich spürbarer, lokaler muskulären Ermüdung in Verbindung mit
- Ausdauertraining von 5 bis 30 Minuten bei etwa 5- 8 Metabolischen Äquivalenten (MET, vgl. [375])
- In der Rehabilitation sollten diese Trainingsempfehlungen mit einer Dauer von 40 – 60 Minuten in einem Umfang von 3- 6 Trainingseinheiten pro Woche durchgeführt werden (vgl [372]).

Auf Grund der großen psychosozialen Relevanz von Long/Post-COVID Erkrankungen sollten die Potentiale der körperlichen Aktivität in diesem Kontext und einer entsprechenden therapeutischen Zielsetzung unbedingt berücksichtigt werden [376, 377].

Im Zuge von Long/Post-COVID kann es zu ähnlichen Symptomen wie bei ME/CFS kommen, allerdings liegen zur Auftretenshäufigkeit bislang keine auf alle Zielgruppen übertragbaren, belastbaren epidemiologische Daten vor. Hierunter fällt auch die PEM [348]. Die Empfehlung zum

Einsatz von Graded Exercise Therapy (GET) wurde kontrovers diskutiert [378]. Hier ist dennoch weitere Forschungsarbeit notwendig.

Die Erfahrungen zur bisherigen Rehabilitation nach COVID-19 sprechen nicht dafür, dass eine schwerwiegende PEM ein sehr weit verbreitetes Phänomen ist. Trotzdem sollte gezielt nach diesem Phänomen gefragt und es dokumentiert werden. Zu bedenken ist hierbei, dass Ausdauertraining zu den Grundbausteinen einer erfolgreichen Rehabilitation gehört und dass eine Verunsicherung der Patient\*innen diesbezüglich vermieden werden sollte, um Nebenwirkungen eines hierdurch erzeugten Bewegungs- und Trainingsmangels vorzubeugen. Eine kurzfristige Erschöpfung nach einem Training ist als physiologisch plausibel anzusehen und darf nicht mit PEM verwechselt werden, die für eine krankhafte Symptomverschlechterung nach oft schon geringer Aktivität steht. Liegt bei Patienten PEM vor, so ist mit körperlicher Aktivität individuell und mit Aktivitätssteigerung gegebenenfalls zurückhaltend umzugehen. Hier können Strategien des Symptommanagements wie Pacing zum Einsatz kommen.

Wie im Kapitel "psychische Aspekte" beschrieben, sollte der Einsatz des Trainings individuell dosiert und begleitet werden, da es sowohl Patient\*innen gibt, die zur Selbstüberforderung neigen, als auch solche, die angstbedingt vermeiden.

Aus den umfangreichen Erfahrungen in der Bewegungstherapie bei Krebserkrankungen, ist momentan der Einschätzung zuzustimmen, dass die Steigerung von körperlichen Belastungen ein sehr individuelles Vorgehen unter professioneller sport-/bewegungstherapeutischer Anleitung erfordert [378].

## Empfehlungen

1. In der Rehabilitation bei Long/Post-COVID ist eine biopsychosozial ausgerichtete Bewegungstherapie angezeigt mit den Kernbestandteilen des Ausdauer- und Krafttrainings.
2. Die Bewegungstherapie sollte individuell dosiert und möglichst angeleitet durch qualifizierte Bewegungsfachkräfte mit indikationsspezifischer therapeutischer Zusatzqualifikation Sport-/Bewegungstherapie erfolgen.

### 22.1 Offene Fragen in der Bewegungstherapie

Gelten die Therapieempfehlungen für die unterschiedlichen Long/Post-COVID-Phänotypen in gleichem Maße?

Gibt es Biomarker zur Trainingssteuerung bei Long/Post-COVID-Syndrom?

## 23 Begutachtung

Die Folgen von Long/Post-COVID werfen versicherungsrechtliche Fragen auf. Zum einen geht es bei anhaltender Einschränkung der Leistungsfähigkeit um die Frage der Erwerbsminderung. Zum anderen spielen bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in der Wohlfahrtspflege 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.

Hierzu sind Begutachtungen notwendig.

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 möglicherweise interdisziplinär erfolgen. Insbesondere bei beklagten 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 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.

### 23.1 Offene Fragen in der Begutachtung

Ab welchem Zeitpunkt der Erkrankung sollte eine Begutachtung wegen eines Long/Post-COVID-Syndroms initiiert werden?

Sollten Long/Post-COVID-Patient\*innen mit der bestehenden Grenze von 6 Monaten begutachtet werden oder sollte der Zeitraum länger gefasst werden?

## 24 Schlussbemerkungen

Bei Fertigstellung der S1-Leitlinie zu Long/Post-COVID überblicken wir den Zeitraum von Anfang 2020 bis zum jetzigen Erscheinungszeitpunkt der Leitlinie.

Die Krankheitslast durch Post-COVID-Syndrome, 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- 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 teils durch laufende Studien beantwortet werden. Die Autoren wollen in den geplanten Leitlinienaktualisierungen die zunehmende Evidenz einarbeiten.

## 25 Supplement

### 25.1 Primärärztliche Versorgung / Allgemeinmedizinischer Leitfaden

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, 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 Long/Post-COVID Studien), Schmerzen, kognitiven Störungen, depressiven Verstimmungen und Angststörung (siehe Kapitel "Fatigue" und "psychische Aspekte") [52]).

### 25.2 Empfehlungen zu häufigen Symptomen (Allgemeinmedizin)

#### 25.2.1 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-/bewegungstherapeutischen 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 16). 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 ein ME/CFS anhand der verfügbaren klinischen Diagnosekriterien abgeklärt werden (siehe Kapitel Fatigue) und nötigenfalls eine Überweisung zum Neurologen erfolgen.

### 25.2.2 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, Lungenfunktionsanalyse, SpO<sub>2</sub>-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 O<sub>2</sub>-Sättigung, pathologischem Auskultationsbefund oder Hinweisen für thromboembolische Ereignisse oder Herzinsuffizienz sollte weiterführende Diagnostik erwogen werden.

### 25.2.3 Kopfschmerzen

Hohe Spontanheilungsrate nach COVID-19. Klinisch-neurologische Verlaufskontrollen. Bei fehlenden Warnhinweisen sollte eine Re-Evaluation nach spätestens 4 Wochen vorgenommen werden. Bei sehr starken Symptomen oder neurologischen Auffälligkeiten sollte spezialisierte Diagnostik vorgenommen werden.

### 25.2.4 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 Post-COVID-Einrichtungen beträgt 2,5 Monate [379]. Nach sechs Monaten haben sich etwa 90 % der Patienten mit Riechstörungen weitgehend verbessert [380]. 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.

### 25.2.5 Schlafstörungen

Empfehlenswert ist ein Schlaftagebuch [52] 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 [381].

### 25.2.6 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 2 bis 6 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 [382] und potentiell abhängig machende Substanzen vermieden werden sollten. Neben der medikamentösen Therapie sollte aber auch die physikalische Medizin und die psychosomatische Behandlung der Schmerzen im Vordergrund stehen [58].

### 25.2.7 Psychische Beschwerden

Die Abgrenzung von psychischen und somatischen Beschwerden bei Post-COVID 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.

## 26 Supplement Logopädie

Die Symptomatik bei Long/Post-COVID-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.

### 26.1 Kognitive Kommunikationsstörungen

Kognitive Kommunikationsstörungen können bei Long/Post-COVID Patienten entstehen durch primäre neuronale Schädigungen oder sekundär z.B. im Rahmen eines PICS. Folgende kommunikative Beeinträchtigungen werden im Rahmen eines Long/Post-COVID Syndroms beschrieben [383, 384]: lexikalische Störungen und Wortabrufstörungen, phonetisch-phonologische Störungen und Störungen der semantischen Sprachverarbeitung [385], 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 Long/Post-COVID Patienten ohne neurologische Korrelate.

### 26.2 Dysphagien

Ursachen von Dysphagien bei Long/Post-COVID-Patient\*innen sind laryngeale Schädigungen durch eine invasive Beatmung (*Post-Extubations Dysphagie* – PED) [386-388], PICS, primäre

virusbedingte Enzephalopathien und Neuropathien (z.B. post-virale vagale Neuropathie - PVVN) und Autoimmunreaktionen [389] häufig assoziiert mit den folgenden endoskopischen Befunden [386, 388, 390]: 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 (KSU) und instrumentelle Schluckuntersuchungen (Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs – FEES; Videofluoroskopie des Schluckaktes – VFSS), ggf. wiederholte Durchführung bei fluktuierender Symptomatik [390]
- Einschätzung und Verlaufsdokumentation des Dysphagie-Schweregrades anhand funktioneller Skalen
- Evaluation der Ernährungssituation bei Geschmacks- und Geruchsstörungen (Hypogeusie, Hyposmie), da beeinträchtigte Patienten dazu neigen, ihre Ernährungsgewohnheiten dann zu verändern (Qualität und Quantität)
- Geruchstraining [151].
- Berücksichtigung von Ernährungsempfehlungen für COVID-19 sowie Long/Post-COVID Patient\*innen bei der Empfehlung von modifizierten oralen Koststufen [391]
- Ödem- und Refluxmanagement, z.B. Inhalation, ausreichende Hydratation, Medikation [388]

## **26.3 Dysphonien**

Folgende Ursachen für Dysphonien im Rahmen einer Long/Post-COVID-Symptomatik werden diskutiert [389, 392, 393]:

Postvirale vagale Neuropathie (PVVN): bilaterale Schädigung der sensorischen und motorischen Anteile des N. vagus [389, 392-395], 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 [250, 268], 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 patientenorientierter Fragebögen) zur Erfassung subjektiver Einschränkungen der Partizipationsfähigkeit durch die Dysphonie
2. Phoniatische Untersuchung der Stimm- und Sprechfunktion, insbesondere laryngealer Organ- und Funktionsstatus, ggf. wiederholte Durchführung bei persistierender und / oder fluktuierender Symptomatik [390]
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

## **26.4 Refraktärer Husten**

Ursachen des bei Long/Post-COVID-Patient\*innen häufig auftretenden refraktären Hustens (chronischer Husten, der auch nach Behandlung der primären Ursache persistiert [396]) 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 von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten [264], s.a. HNO bzw. Pneumologie.
2. Beurteilung der funktionellen Einschränkungen im Alltag durch das chronische / refraktäre Husten, z.B. mit der *Symptom Frequency and Severity Rating Scale* - SFSR [397], oder der Modifizierten Borg-Skala [398].

3. Vermittlung von Strategien zur Vermeidung von unproduktivem, erschöpfendem Husten: Spezielle Ein- und Ausatemtechniken zur Hustenreizhemmung (z.B. umgekehrte Intervallatmung, Wechselatmung (nasale Inspiration – PEP-Expiration), Hustenerleichternde Körperhaltungen (z.B. Kutscherhaltung), SPEICH-C Programm [399-401].

## 26.5 Logopädie bei Fatiguebeschwerden

### **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 Patientenspezifische Funktionsskala – PSFS [402]
3. Kurze, dafür häufigere Übungseinheiten am Tag, viele Pausen
4. Einsatz von Videotherapie: Patienten berichten von einer hohen Zufriedenheit beim Einsatz von Videotherapie [403]. Das legt nahe, dass die Videotherapie gerade für Patienten 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 [404].

## 27 Supplement Neuropsychologische Aspekte

### 27.1 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 [405] 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.

#### 27.1.1 Personen unter 60 Jahren.

Es liegen keine geeignete kognitive 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.

#### 27.1.2 Bei Personen ab 60 Jahren:

Kognitive Screeningverfahren, wie das MoCA [405] für eine erste Erfassung kognitiver Beschwerden bei Patienten 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 Patienten im Altersbereich ab 65 bis 91 Jahren anhand eines MoCA-Cut-Scores von <23/24 Punkten [406].

Es kann also bei diesen Patienten 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 [407, 408]. Bei ECog-12 zum Beispiel kann man von kognitiver sowie funktioneller Beeinträchtigungen ausgehen bei einem Indexwert von  $>2,70$  [408].

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.

## 27.2 Einstufung neurokognitiver Ergebnisse

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

## 27.3 Ergänzung pädiatrisches neuropsychologisches Konsil

Je nach Fragestellung und Funktionsbereich soll eine leitliniengerechte Diagnostik der neurokognitiven Leistungen erfolgen. Die Untersuchung soll eine sorgfältige Exploration der Eltern/ Bezugspersonen inkludieren. Dabei sollen relevante das familiäre, soziale und schulische Umfeld sowie 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 (Aufmerksamkeit, Lernen,

Gedächtnis, Sprache, sowie exekutive Funktionen wie Planung und Problemlösung, Abstraktionsfähigkeit, kognitive Flexibilität und soziale Kognition).

## 27.4 Häufig gestellte praxisrelevante Fragen

**Frage:** Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit von Post-Covid kognitiven Beeinträchtigungen bei hospitalisierten und der nicht-hospitalisierten Patienten?

Laut einer Meta-Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der subjektiv wahrgenommenen kognitiven Einschränkung nach Hospitalisierungsstatus [175]. In einer Deutschen Studie konnte jedoch einen Unterschied in der Häufigkeit der berichteten Konzentrationsstörung gezeigt werden, mit 27,7% der nicht-hospitalisierten versus 44% der hospitalisierten Patient\*innen [3].

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

Zur Frage des Verlaufs der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer SARS-CoV-2-Infektion über die Zeit können noch keine Aussagen gemacht werden. Es gibt Befunde, die eine Besserung im Verlauf nahelegen [351], solche die nach einem Jahr im Vergleich zu dem Zustand nach 6 Monaten keine Veränderung finden und solche, vor allem bei älteren Menschen, die eine weitere Verschlechterung feststellen [180]. Hier wird die weitere Forschung untersuchen müssen, welche Einflussfaktoren für den weiteren Verlauf von Bedeutung sind.

**Frage:** Da die Leistung in psychometrischen Tests immer von der Mitarbeit der Proband\*innen 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 [409, 410].



## 28 Abbildungen

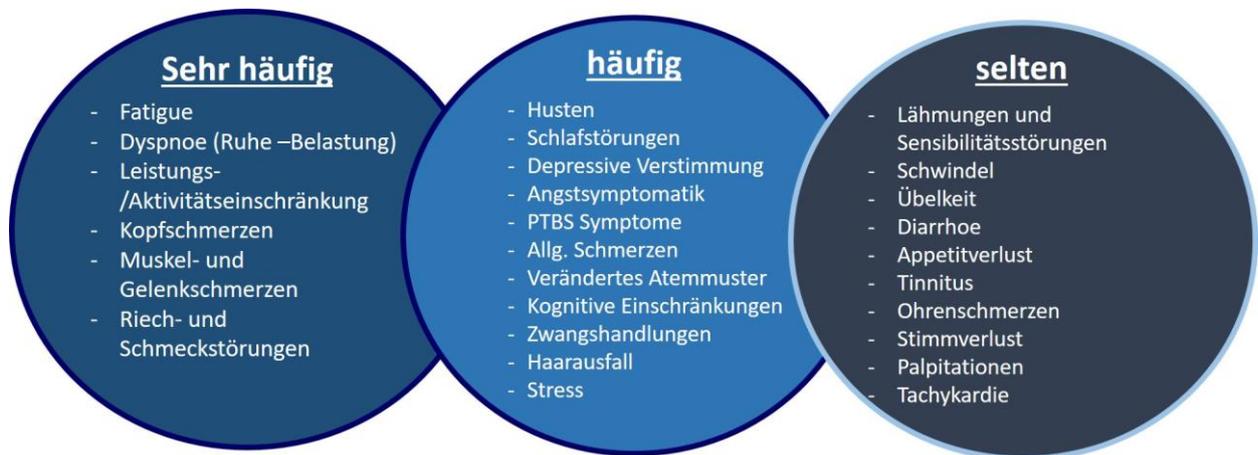


Abbildung 1: Pragmatische Einteilung der Symptomhäufigkeit von Long-/Post COVID nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit



Abbildung 2: Überblick über COVID-19 Nomenklatur (nach National Institute for Health Care Excellence (NICE) [229])

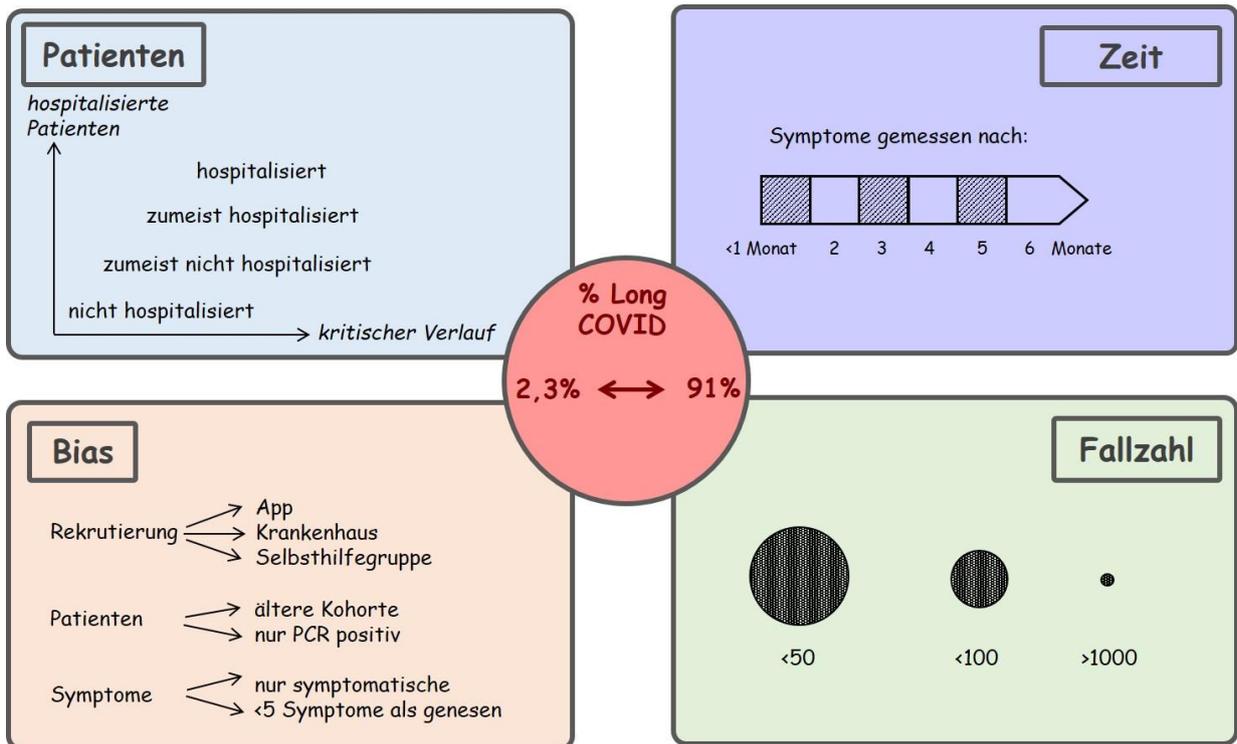


Abbildung 3: Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Post-/Long-COVID Studienpopulationen (übersetzte Grafik nach [411])

Z.n. SARS-CoV-2 Infektion + Symptomatik > 4 Wochen  
im primärärztlichen Setting

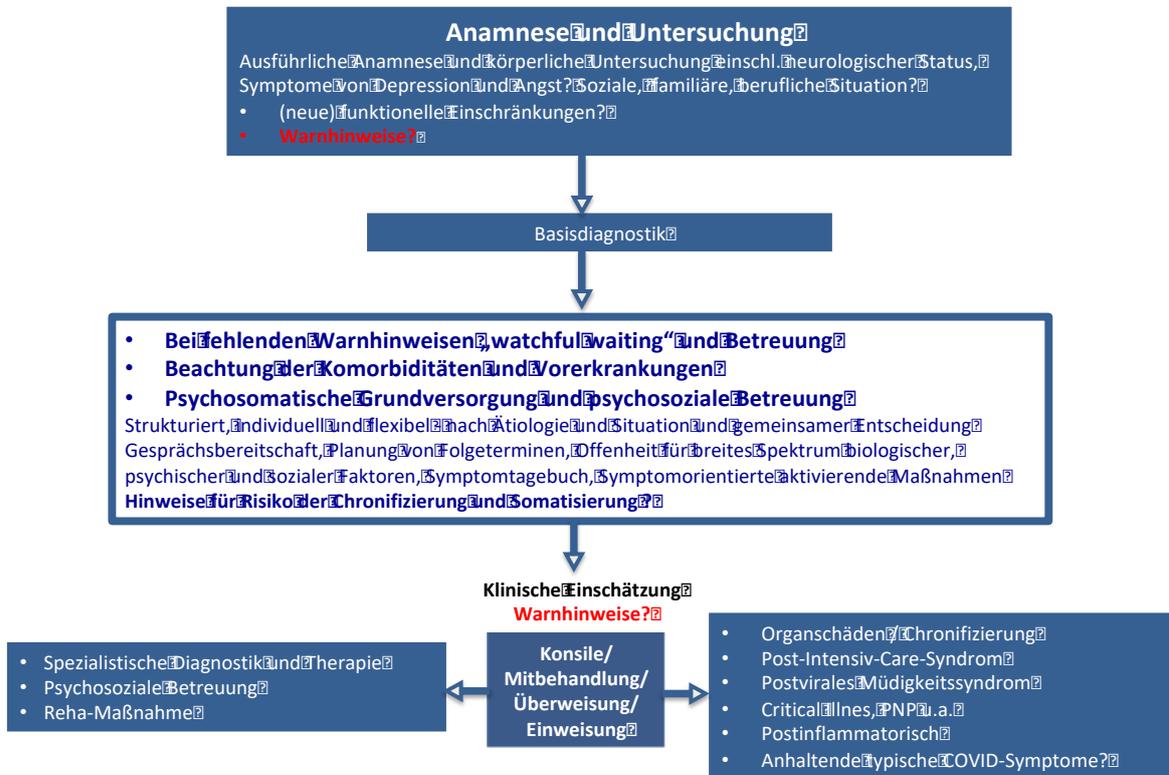


Abbildung 4: Primärärztliche Betreuung

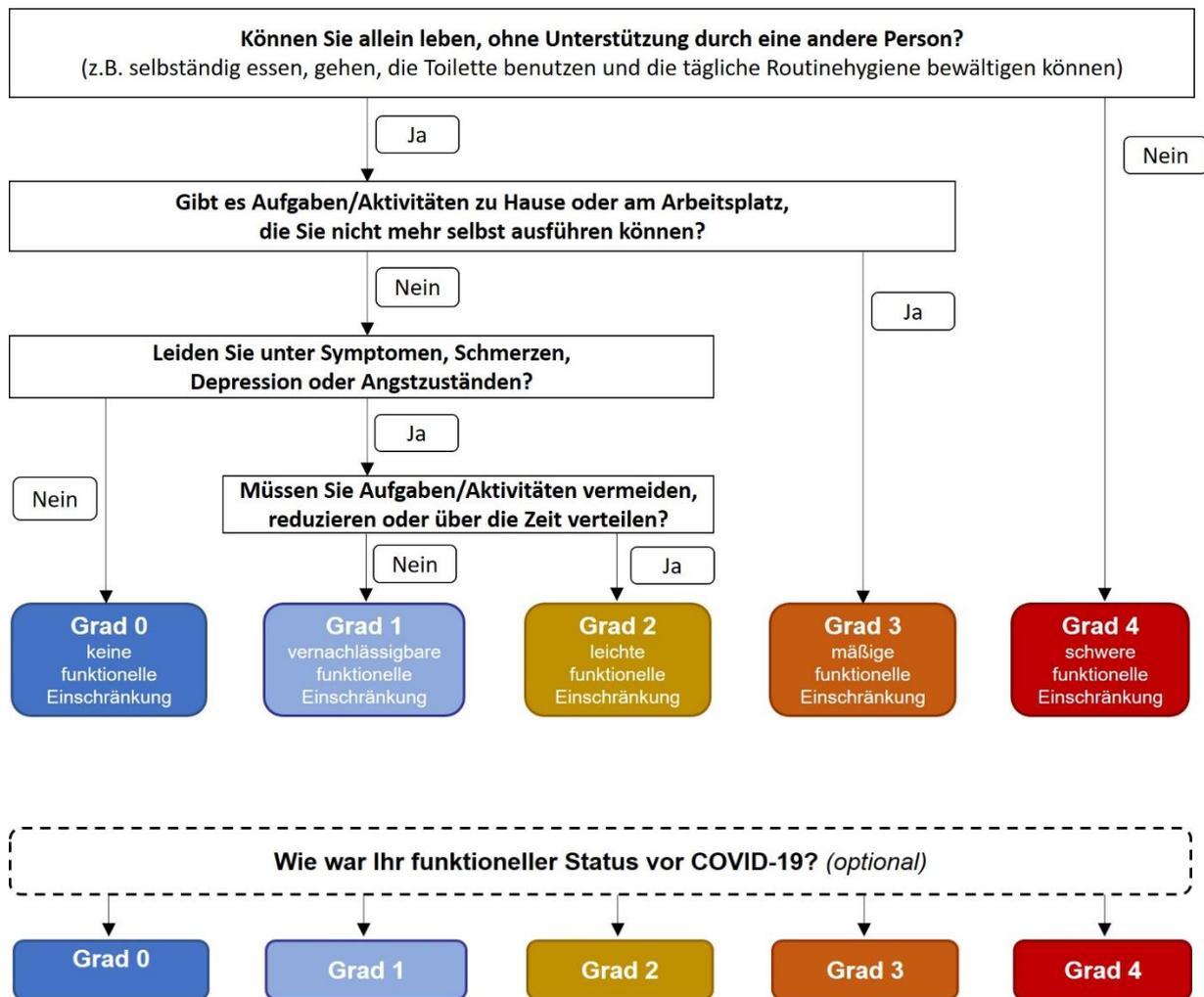


Abbildung 5: Flussdiagramm für den Selbstbericht von Patient\*innen auf der Long/Post-COVID-Skala des funktionellen Status. Diese Skala ist nur für erwachsene Long/Post-COVID-Patienten validiert. Eine analoge altersadaptierte Evaluation der Alltagsfunktion ist jedoch auch für Minderjährige angezeigt [28].

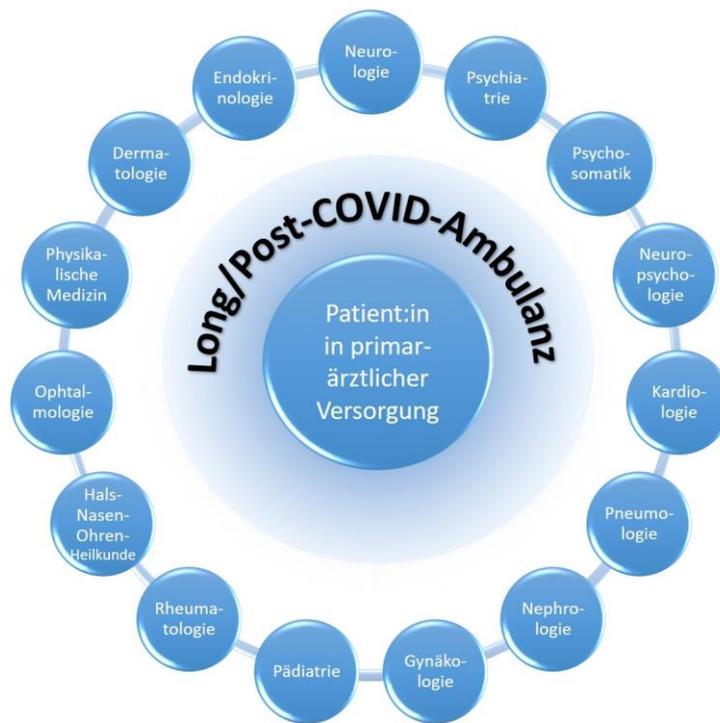


Abbildung 6: Die Long/Post-COVID-Nachsorge hat häufig einen interdisziplinären Charakter. Die Anordnung und Erwähnung der Fachdisziplinen haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Wertigkeit.

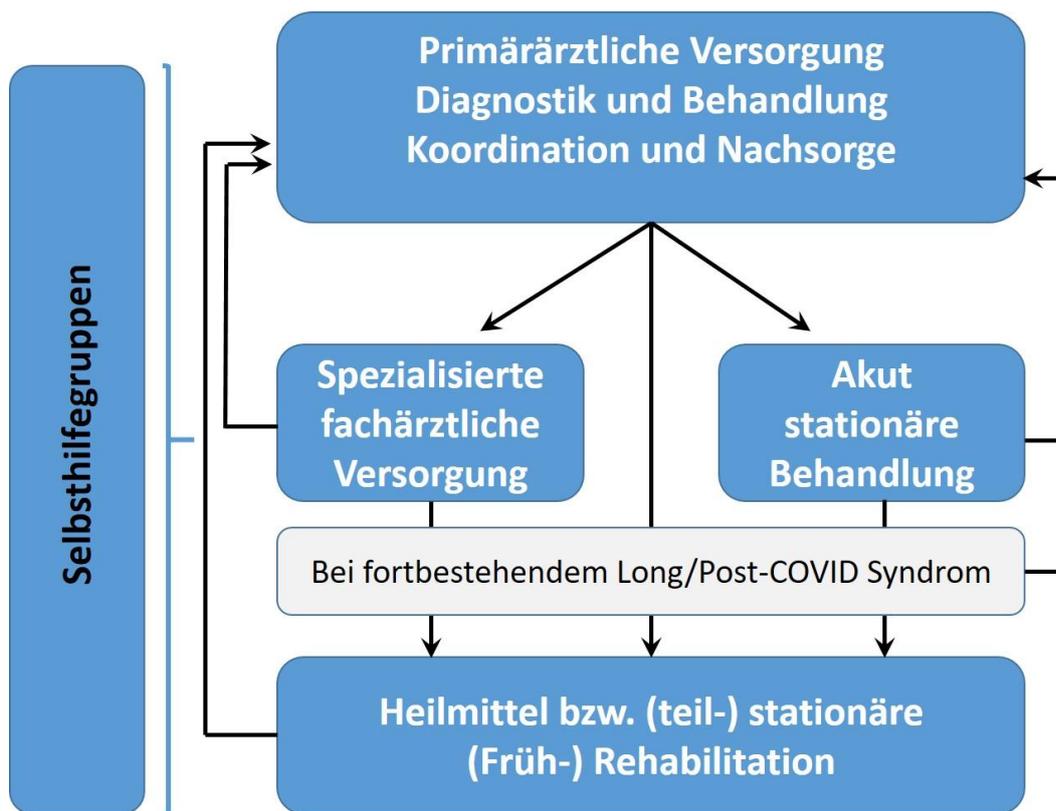


Abbildung 7: Vorschlag eines Modells praxisorientierter Versorgungswege

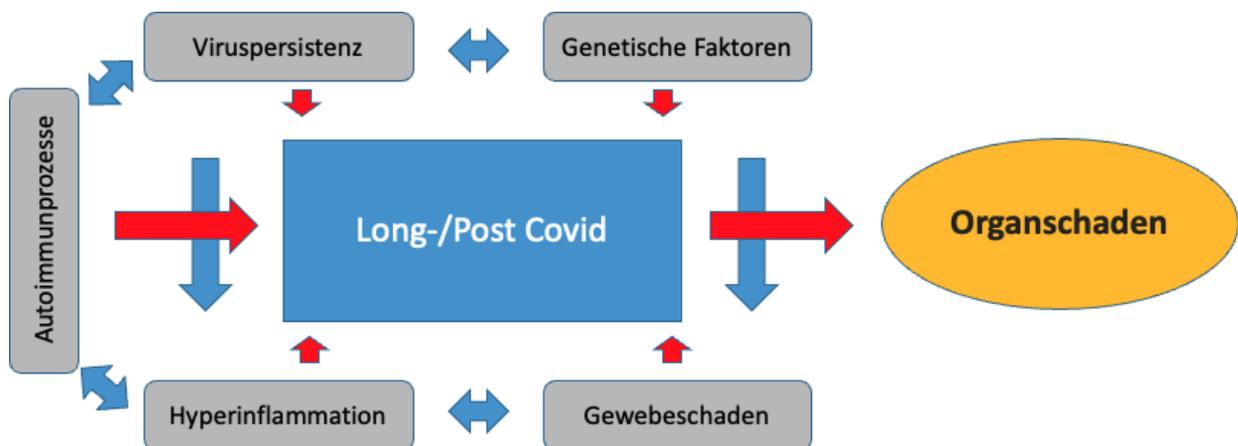


Abbildung 8: Mögliche Endorganschäden durch mögliche multifaktorielle Ursachen von Long/Post-COVID.

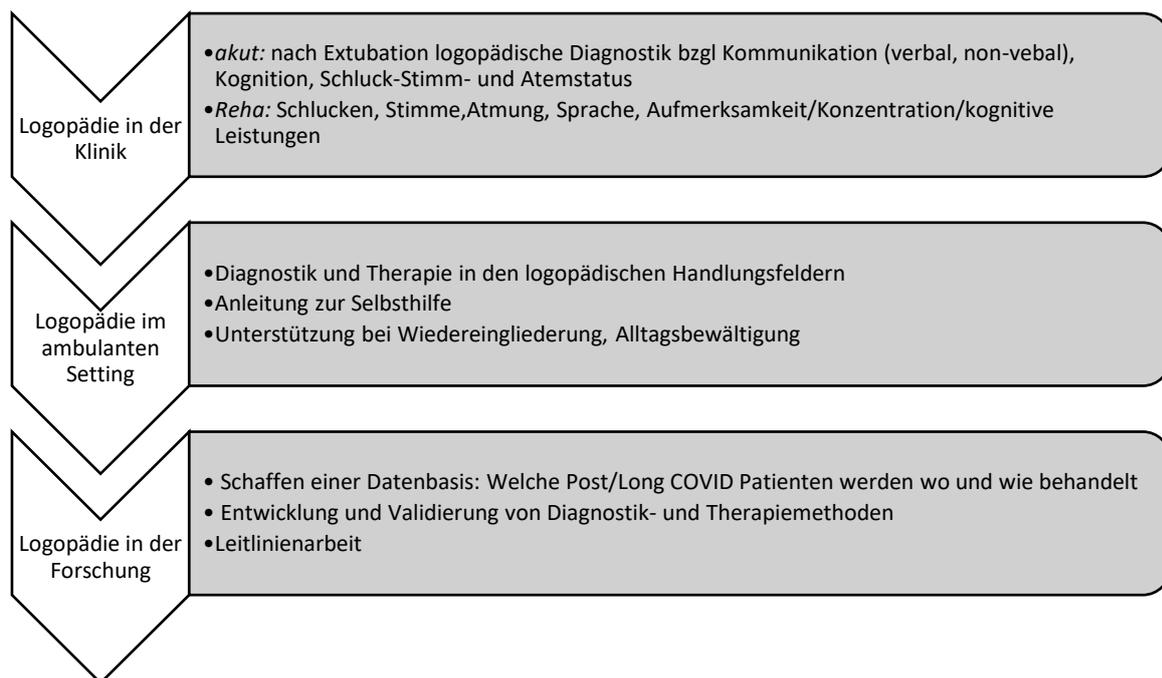


Abbildung 9: Logopädische Diagnostik und Therapie bei Long/Post-COVID-Patient\*innen

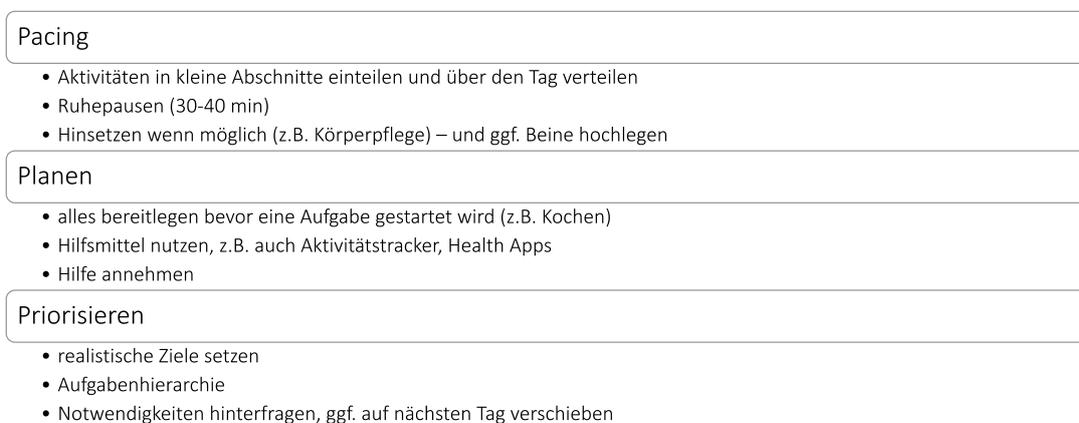


Abbildung 10: Anpassungen im Alltag nach dem 3-P Prinzip modifiziert nach [412]



Abbildung 11: Heuristik zur Trainingsempfehlung (MET: metabolisches Äquivalent). Die Trainingsplanung sollte individuell auch Pacing-Aspekte berücksichtigen.



Abbildung 12: Exemplarische Abbildung einer „COVID Zehe“

## 28.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pragmatische Einteilung der Symptommhäufigkeit von Long-/Post COVID nach aktueller Literatur ohne Anspruch auf Vollständigkeit .....	91
Abbildung 2: Überblick über COVID-19 Nomenklatur (nach National Institute for Health Care Excellence (NICE) [229] .....	91
Abbildung 3: Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Post-/Long-COVID Studienpopulationen (übersetzte Grafik nach [411]) .....	92
Abbildung 4: Primärärztliche Betreuung .....	93
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-Patienten validiert. Eine analoge altersadaptierte Evaluation der Alltagsfunktion ist jedoch auch für Minderjährige angezeigt [28].....	94
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. ....	95
Abbildung 7: Vorschlag eines Modells praxisorientierter Versorgungswege .....	96
Abbildung 8: Mögliche Endorganschäden durch mögliche multifaktorielle Ursachen von Long/Post-COVID.....	96
Abbildung 9: Logopädische Diagnostik und Therapie bei Long/Post-COVID-Patient*innen .....	97
Abbildung 10: Anpassungen im Alltag nach dem 3-P Prinzip modifiziert nach [412] .....	97
Abbildung 11: Heuristik zur Trainingsempfehlung (MET: metabolisches Äquivalent). Die Trainingsplanung sollte individuell auch Pacing-Aspekte berücksichtigen. ....	98
Abbildung 12: Exemplarische Abbildung einer „COVID Zehe“ .....	98

## 29 Literatur

1. Nalbandian, A., et al., *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 601-615.
2. 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.
3. Förster, C., et al., *Persisting Symptoms After COVID-19-Prevalence and Risk Factors in a Population-Based Cohort*. Dtsch Arztebl Int, 2022(Forthcoming).
4. 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.
5. Alwan, N.A. and L. Johnson, *Defining long COVID: Going back to the start*. Med (N Y), 2021. **2**(5): p. 501-504.
6. Schwab, K., E. Schwitzer, and N. Qadir, *Postacute Sequelae of COVID-19 Critical Illness*. Crit Care Clin, 2022. **38**(3): p. 455-472.
7. Marx. *Nature Methods*. 2021 [cited 2021; Available from: [www.nature.com/naturemethods](http://www.nature.com/naturemethods)].
8. Gaebler, C., et al., *Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2*. bioRxiv, 2021.
9. Hopkinson, N.S., G. Jenkins, and N. Hart, *COVID-19 and what comes after?* 2021, BMJ Publishing Group Ltd: Thorax 2021. p. 324-325.
10. Gupta, A., et al., *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*. Nat Med, 2020. **26**(7): p. 1017-1032.
11. Douaud, G., et al., *SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank*. medRxiv, 2022.
12. 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.
13. Salit, I.E., *Post-infectious fatigue*. Can Fam Physician, 1987. **33**: p. 1217-9.
14. Kuratsune, H., et al., *[Chronic fatigue syndrome (CFS)]*. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2001. **90**(12): p. 2431-7.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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: p. 1-9.
19. Seeßle, J., et al., *Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study*. Clinical infectious diseases, 2022. **74**(7): p. 1191-1198.
20. 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*. The Lancet Infectious Diseases, 2021. **21**(10): p. 1373-1382.
21. 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.
22. 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.

23. Wygrecka, M., et al., *Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19*. *Blood advances*, 2022. **6**(3): p. 1074-1087.
24. Al-Aly, Z., B. Bowe, and Y. Xie, *Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection*. *Nature Medicine*, 2022: p. 1-7.
25. Ayoubkhani, D., et al., *Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study*. *bmj*, 2022. **377**.
26. Sivan, M., et al., *Are vaccines a potential treatment for long covid?* 2022, British Medical Journal Publishing Group.
27. *Ständige Impfkommision, Beschluss der STIKO zur 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung*, . *Epidemiologisches Bulletin*. **21**.
28. 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).
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Karlsson, A.C., M. Humbert, and M. Buggert, *The known unknowns of T cell immunity to COVID-19*. *Sci Immunol*, 2020. **5**(53).
37. Su, Y., et al., *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae*. *Cell*, 2022. **185**(5): p. 881-895.e20.
38. Kazemian, N., D. Kao, and S. Pakpour, *Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(6).
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Zuo, Y., et al., *Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19*. *Sci Transl Med*, 2020. **12**(570).
43. Elkon, K. and P. Casali, *Nature and functions of autoantibodies*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. **4**(9): p. 491-8.
44. Guo, Q., et al., *Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies*. *Bone Res*, 2018. **6**: p. 15.
45. Liu, R., et al., *Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19*. *Clin Chim Acta*, 2020. **508**: p. 110-114.
46. 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.
47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Natarajan, A., et al., *Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection*. *Med (N Y)*, 2022.
52. DEGAM. *Leitlinie Müdigkeit*. 2020; Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-002\\_Leitlinie%20Muedigkeit/Zusatzmodule%20Beratung%20%28Aerzte%29\\_2011/Schlafprotokoll\\_180125.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-002_Leitlinie%20Muedigkeit/Zusatzmodule%20Beratung%20%28Aerzte%29_2011/Schlafprotokoll_180125.pdf).
53. DEGAM. *Leitlinie Schwindel*. Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-018\\_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-018L\\_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis\\_redakt%20ueberarbeitet\\_20-4-2018.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-018_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis/053-018L_Akuter%20Schwindel%20in%20der%20Hausarztpraxis_redakt%20ueberarbeitet_20-4-2018.pdf).
54. DEGAM. *Leitlinie Husten*. 2014; Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-013\\_Husten/Kurzversion\\_Akuter%20Husten\\_20140320.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwuerfe/053-013_Husten/Kurzversion_Akuter%20Husten_20140320.pdf).
55. DEGAM. *Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung - gemeinsam entscheiden*. 2021; Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-045%20Schutz%20vor%20Ueber-und%20Unterversorgung/Publikationsdokumente/053-045I\\_S2e%20Schutz%20vor%20ÜberUnterversorgung%20\\_2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-045%20Schutz%20vor%20Ueber-und%20Unterversorgung/Publikationsdokumente/053-045I_S2e%20Schutz%20vor%20ÜberUnterversorgung%20_2021.pdf).
56. 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.
57. Centre, N.G. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10091>.
58. Mitchell, L. *COVID in the older adult*. 2020; Available from: <https://www.bgs.org.uk/sites/default/files/content/attachment/2020-06-02/COVID19intheolderadultposterFINAL.pdf>.
59. *Diagnostische Kriterien CFS/SEID* 2022; Available from: [https://cfc.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing\\_Page/Screening-SEID\\_CFS.pdf](https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/Screening-SEID_CFS.pdf)
60. Clayton, E.W., *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness*. *Jama*, 2015. **313**(11): p. 1101-1102.
61. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2003. **11**(1): p. 7-115.
62. Rowe, P.C., et al., *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer*. *Frontiers in Pediatrics*, 2017. **5**.
63. Huang, C., et al., *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. *Lancet*, 2021. **397**(10270): p. 220-232.
64. Stavem, K., et al., *Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study*. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. **18**(4).
65. Zimmermann, P., L.F. Pittet, and N. Curtis, *How common is long COVID in children and adolescents?* *The Pediatric infectious disease journal*, 2021. **40**(12): p. e482.

66. Izquierdo-Pujol, J., et al., *Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem*. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 894204.
67. 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).
68. Basta, F., et al., *Is fatigue a cause of work disability in systemic lupus erythematosus? Results from a systematic literature review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018. **22**(14): p. 4589-4597.
69. Arnaud, L., et al., *Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature*. *Rheumatology (Oxford)*, 2019. **58**(6): p. 987-996.
70. Unger, E.R., et al., *CDC Grand Rounds: Chronic Fatigue Syndrome - Advancing Research and Clinical Education*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016. **65**(50-51): p. 1434-1438.
71. Komaroff, A.L. and L. Bateman, *Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?* *Front Med (Lausanne)*, 2020. **7**: p. 606824.
72. Penner, I.K. and F. Paul, *Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases*. *Nat Rev Neurol*, 2017. **13**(11): p. 662-675.
73. 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.
74. Stussman, B., et al., *Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 1025.
75. Nath, A., *Long-Haul COVID*. *Neurology*, 2020. **95**(13): p. 559-560.
76. Rudroff, T., et al., *Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors*. *Brain Sci*, 2020. **10**(12).
77. Merad, M., et al., *The immunology and immunopathology of COVID-19*. *Science*, 2022. **375**(6585): p. 1122-1127.
78. Cotler, J., et al., *A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise*. *Diagnostics (Basel)*, 2018. **8**(3).
79. 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).
80. 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.
81. DVGS. *Bewegung und körperliches Training nach COVID-19*. 2022 15.06.2022]; Available from: [https://dvgs.de/images/2022/06/DVGS\\_09\\_Long\\_Covid\\_Factsheet\\_Finalversion\\_Web.pdf](https://dvgs.de/images/2022/06/DVGS_09_Long_Covid_Factsheet_Finalversion_Web.pdf)
82. Lopez-Leon, S., et al., *More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Res Sq*, 2021.
83. 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.
84. Derksen, V., et al., *Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?* *Ann Rheum Dis*, 2021.
85. Uygun, O., et al., *Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study*. *J Headache Pain*, 2020. **21**(1): p. 121.
86. 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.
87. 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).
88. 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.

89. 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.
90. Reinhart, M., D. Metze, and S.A. Braun, *[Skin manifestations of COVID-19 and after COVID-19 vaccination]*. *Hautarzt*, 2022: p. 1-7.
91. Kashetsky, N., I.M. Mukovozov, and 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.
92. Baeck, M. and A. Herman, *COVID toes: where do we stand with the current evidence?* *Int J Infect Dis*, 2021. **102**: p. 53-55.
93. 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.
94. Yilmaz, M.M., et al., *An Autopsy Review: "COVID Toes"*. *Am J Dermatopathol*, 2021. **43**(8): p. 554-555.
95. Zaladonis, A., S. Huang, and S. Hsu, *COVID toes or pernio?* *Clin Dermatol*, 2020. **38**(6): p. 764-767.
96. Garg, S., et al., *Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems*. *Dermatol Ther*, 2020. **33**(6): p. e13859.
97. Cazzato, G., et al., *Skin Manifestation of SARS-CoV-2: The Italian Experience*. *J Clin Med*, 2021. **10**(8).
98. 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.
99. Kaplan, N., et al., *Emerging importance of ACE2 in external stratified epithelial tissues*. *Mol Cell Endocrinol*, 2021. **529**: p. 111260.
100. 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.
101. Krajewski, P.K., J. Maj, and J.C. Szepietowski, *Cutaneous Hyperaesthesia in SARS-CoV-2 Infection: Rare but not Unique Clinical Manifestation*. *Acta Derm Venereol*, 2021. **101**(1): p. adv00366.
102. Kendziora, B., et al., *Evaluation of hand hygiene and onset of hand eczema after the outbreak of SARS-CoV-2 in Munich*. *Eur J Dermatol*, 2020. **30**(6): p. 668-673.
103. Oaklander, A.L., et al., *Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022. **9**(3): p. e1146.
104. 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.
105. Lee, J. and 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.
106. 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.
107. Gisondi, P., et al., *The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events*. *Clin Exp Rheumatol*, 2021. **39**(5): p. 1099-1107.
108. 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.
109. 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.
110. Landeck, L., et al., *Immunotherapy in psoriasis*. *Immunotherapy*, 2021. **13**(7): p. 605-619.
111. Thanou, A. and A.H. Sawalha, *SARS-CoV-2 and Systemic Lupus Erythematosus*. *Curr Rheumatol Rep*, 2021. **23**(2): p. 8.
112. 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.

113. Peyravian, N., et al., *The Inflammatory Aspect of Male and Female Pattern Hair Loss*. J Inflamm Res, 2020. **13**: p. 879-881.
114. Trüeb, R.M., H. Dutra Rezende, and M.F.R. Gavazzoni Dias, *What can the hair tell us about COVID - 19?* Experimental Dermatology, 2021. **30**(2): p. 288-290.
115. WHO. *Multiple definitions of infertility*. WHO. 2020 [cited 2022; Available from: <https://www.who.int/news/item/04-02-2020-multiple-definitions-of-infertility>].
116. 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.
117. Safrai, M., B. Reubinoff, and A. Ben-Meir, *BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters*. medRxiv, 2021.
118. 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.
119. Kumar, N. and V. Bhatia, *Maternal SARS-CoV-2 Infection, Its Vertical Transmission and Impact on Overall Perinatal Outcomes: A Narrative Review*. Curr Pediatr Rev, 2021.
120. Longardt, A.C., V.P. Winkler, and U. Pecks, *[SARS-CoV-2 and Perinatal Aspects]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2020. **224**(4): p. 181-186.
121. 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.
122. 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.
123. Bentov, Y., et al., *Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination*. medRxiv, 2021.
124. Orvieto, R., A. Segev-Zahav, and A. Aizer, *Does COVID-19 infection influence patients' performance during IVF-ET cycle?: an observational study*. Gynecological Endocrinology, 2021: p. 1-3.
125. 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.
126. 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.
127. Youngster, M., et al., *IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles*. Hum Reprod, 2022.
128. Wesselink, A.K., et al., *A prospective cohort study of COVID-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and fertility*. Am J Epidemiol, 2022.
129. 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.
130. Pecks, U., et al., *Pregnancy and SARS-CoV-2 Infection in Germany-the CRONOS Registry*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(49): p. 841-842.
131. 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.
132. Takla, A., et al., *Empfehlung und Begründung der STIKO zur Impfung gegen COVID-19 von Schwangeren und Stillenden*. 2021.
133. Damm, M., et al., *Diagnostik und Therapie von Riechstörungen*. HNO, 2019. **67**: p. 274-281.
134. 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.
135. 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).
136. 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.

137. Whitcroft, K.L. and T. Hummel, *Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. **145**(9): p. 846-853.
138. 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.
139. 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.
140. Doty, R.L., P. Shaman, and 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.
141. 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).
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Le Guennec, L., et al., *Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient*. Epilepsia, 2020. **61**(8): p. e90-e94.
146. Isenmann, S., A. Haehner, and T. Hummel, *[Chemosensory disorders in Covid-19: Pathomechanisms and clinical relevance]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2021. **89**(6): p. 281-288.
147. Damm, M., et al., *AWMF Leitlinien "Riech- und Schmeckstörungen"*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050I\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2021-04-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050I_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04-abgelaufen.pdf), 2017.
148. 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.
149. Hong, S.C., et al., *Distorted olfactory perception: a systematic review*. Acta Otolaryngol, 2012. **132 Suppl 1**: p. S27-31.
150. Croy, I., S. Nordin, and T. Hummel, *Olfactory disorders and quality of life--an updated review*. Chem Senses, 2014. **39**(3): p. 185-94.
151. Isenmann, S., A. Haehner, and T. Hummel, *Störungen der Chemosensorik bei Covid-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz*. Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie, 2021.
152. Xie, Y., et al., *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. Nature Medicine, 2022. **28**(3): p. 583-590.
153. Tazare, J., et al., *Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.22.21250304.
154. Al-Aly, Z., Y. Xie, and B. Bowe, *High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*. Nature, 2021. **594**(7862): p. 259-264.
155. Siddiq, M.M., et al., *Physiology of cardiomyocyte injury in COVID-19*. Medrxiv, 2020.
156. Vijayakumar, B., J. Tonkin, and P.L. Shah, *Persistent abnormalities on echocardiography post hospitalization for COVID-19*. 2021, Eur Respiratory Soc.
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. 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.
159. Collet, J.-P. and 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*. 2020, Oxford University Press.
160. Farkouh, M.E., et al., *Anticoagulation in patients with COVID-19: JACC Review Topic of the Week*. Journal of the American College of Cardiology, 2022. **79**(9): p. 917-928.
161. Podzolkov, V., et al., *Post-covid syndrome and tachycardia: theoretical base and treatment experience*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2021: p. 256-262.
162. 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.
163. 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.
164. 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*. European heart journal, 2022. **43**(11): p. 1124-1137.
165. 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.
166. Berlit, P. *Neurologische Manifestationen, S1-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., 2021.
167. Kim, J.W., et al., *Post-COVID-19 encephalomyelitis*. Neurol Res Pract, 2021. **3**(1): p. 18.
168. 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.
169. 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.
170. Pistarini, C., et al., *Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting*. Front Neurol. **in Press**.
171. 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.
172. 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.
173. Davis, H.E., et al., *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. Available at SSRN 3820561, 2021.
174. Wong-Chew, R.M., et al., *Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the Temporary COVID-19 Hospital in Mexico City*. Ther Adv Infect Dis, 2022. **9**: p. 20499361211069264.
175. 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.
176. Hampshire, A., et al., & Mehta, MA (2021). *Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19*. EClinicalMedicine. **101044**.
177. Peper, M. and J. Schott, *Neuropsychologische Störungen bei coronavirusassoziierten Erkrankungen*. Zeitschrift für Neuropsychologie, 2021.
178. Blomberg, B., et al., *Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients*. Nature Medicine, 2021. **27**(9): p. 1607-1613.
179. García - Sánchez, C., et al., *Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID - 19*. Brain and Behavior, 2022. **12**(3): p. e2508.
180. 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.
181. Sheehy, L.M., *Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19*. JMIR public health and surveillance, 2020. **6**(2): p. e19462.

182. Douaud, G., et al., *SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank*. *Nature*, 2022: p. 1-17.
183. 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.
184. Loon, S.C., et al., *The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears*. *Br J Ophthalmol*, 2004. **88**(7): p. 861-3.
185. Lu, C.W., X.F. Liu, and Z.F. Jia, *2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored*. *Lancet*, 2020. **395**(10224): p. e39.
186. 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.
187. 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.
188. Acharya, S., et al., *Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease*. *IDCases*, 2020. **21**: p. e00867.
189. 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.
190. Montesel, A., et al., *Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient*. *Front Pharmacol*, 2020. **11**: p. 588384.
191. Murchison, A.P., et al., *Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021. **201**: p. 106440.
192. 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.
193. Chin, M.S., et al., *Identification of  $\alpha$ -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR)*. *J Neuroimmunol*, 2014. **272**(1-2): p. 42-50.
194. Vinores, 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.
195. 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.
196. Domínguez-Varela, I.A., et al., *COVID-19 and the eye: a review*. *Infect Dis (Lond)*, 2021. **53**(6): p. 399-403.
197. Jevnikar, K., et al., *An Update on COVID-19 Related Ophthalmic Manifestations*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021. **29**(4): p. 684-689.
198. Kumar, K.K., et al., *Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum*. *Indian J Ophthalmol*, 2021. **69**(3): p. 691-694.
199. 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.
200. 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.
201. Ulhaq, Z.S. and 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.
202. Scalinci, S.Z. and E. Trovato Battagliola, *Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19*. *IDCases*, 2020. **20**: p. e00774.
203. Loffredo, L., et al., *Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis*. *J Med Virol*, 2020. **92**(9): p. 1413-1414.
204. 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.
205. Danthuluri, V. and 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.

206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. Gascon, P., et al., *Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020. **28**(8): p. 1293-1297.
211. 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.
212. Otaif, W., A.I. Al Somali, and 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.
213. Méndez Mangana, C., A. Barraquer Kargacin, and R.I. Barraquer, *Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19*. *Acta Ophthalmol*, 2020. **98**(8): p. e1056-e1057.
214. Feizi, S., et al., *Anterior Scleritis Manifesting After Coronavirus Disease 2019: A Report of Two Cases*. *Cornea*, 2021. **40**(9): p. 1204-1206.
215. de Souza, E.C., V.E. de Campos, and J.S. Duker, *Atypical unilateral multifocal choroiditis in a COVID-19 positive patient*. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021. **22**: p. 101034.
216. 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.
217. Tom, E.S., K.M. McKay, and S.S. Saraf, *Bilateral Ampiginous Choroiditis following Presumed SARS-CoV-2 Infection*. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2021. **2021**: p. 1646364.
218. Sawalha, K., S. Adeodokun, and G.R. Kamoga, *COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis*. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2020. **8**: p. 2324709620976018.
219. Zhou, S., et al., *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19*. *J Neuroophthalmol*, 2020. **40**(3): p. 398-402.
220. 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.
221. Cavalcanti, D.D., et al., *Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020. **41**(8): p. 1370-1376.
222. Verkuil, L.D., et al., *Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report*. *Lancet*, 2020. **396**(10250): p. 532.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Coroneo, M.T. and P.J. Collignon, *SARS-CoV-2: eye protection might be the missing key*. *Lancet Microbe*, 2021. **2**(5): p. e173-e174.
227. Tang, Y., et al., *Effect of Intraocular Pressure on Aerosol Density Generated by Noncontact Tonometry Measurement*. *J Glaucoma*, 2020. **29**(11): p. 1001-1005.
228. *Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.; Empfehlungen von DOG und BVA zur Perimetrie während der SARS-CoV-2-Pandemie*. *Der Ophthalmologe*, 2021. **118**(2): p. 119-120.
229. *National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 2020*.
230. Kikkenborg Berg, S., et al., *Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022. **6**(4): p. 240-248.

231. 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.
232. Lopez-Leon, S., et al., *Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses*. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 9950.
233. Blankenburg, J., et al., *Mental Health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID-19 or Long-Pandemic Syndrome?* Available at SSRN 3844826, 2021.
234. 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.
235. Radtke, T., et al., *Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents*. *Jama*, 2021. **326**(9): p. 869-871.
236. 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.
237. 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.
238. Zimmermann, P., L.F. Pittet, and N. Curtis, *Long covid in children and adolescents*. 2022, British Medical Journal Publishing Group.
239. Molteni, E., et al., *Illness duration and symptom profile in a large cohort of symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2*. medRxiv, 2021.
240. 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.
241. 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.
242. 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*. medRxiv, 2021.
243. 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.
244. 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).
245. Zimmermann, P., L.F. Pittet, and N. Curtis, *The Challenge of Studying Long COVID: An Updated Review*. *Pediatr Infect Dis J*, 2022. **41**(5): p. 424-426.
246. Ravens-Sieberer, U., et al., *Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022. **31**(6): p. 879-889.
247. 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.
248. Töpfner, N., et al., *[Recommendation for standardized medical care for children and adolescents with long COVID]*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2022. **170**(6): p. 539-547.
249. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
250. Office for National Statistics. *Statistical Bulletin*, 2021. 2021 9.6.2021]; Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheurk/4june2021>.
251. 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).

252. Laviolette, L., P. Laveneziana, and E.R.S.R.S. Faculty, *Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1750-62.
253. Luger, A.K., et al., *Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study*. Radiology, 2022: p. 211670.
254. Motiejunaite, J., et al., *Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
255. Naeije, R. and S. Caravita, *Phenotyping long COVID*. 2021, Eur Respiratory Soc.
256. Rinaldo, R.F., et al., *Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
257. Skjørten, I., et al., *Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation*. European Respiratory Journal, 2021. **58**(2).
258. 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.
259. Mardani, M., *Post COVID syndrome*. Arch. Clin. Infect. Dis, 2020. **15**: p. e108819.
260. 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.
261. 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.
262. Yong, S.J., *Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis*. ACS Chem Neurosci, 2021. **12**(4): p. 573-580.
263. 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.
264. 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.
265. Copin, M.C., et al., *Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1124-1126.
266. Han, X., et al., *Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia*. Radiology, 2021. **299**(1): p. E177-E186.
267. Daher, A., et al., *Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae*. Respir Med, 2020. **174**: p. 106197.
268. Lehmann, A., et al., *Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19*. PLoS One, 2021. **16**(10): p. e0258351.
269. Katsoularis, I., et al., *Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study*. bmj, 2022. **377**.
270. 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.
271. Engelen, M.M., et al. *Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2021. Thieme Medical Publishers, Inc.
272. 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.
273. Cho, J.L., et al., *Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection*. Radiology, 2022: p. 212170.
274. Behr, J., et al., *S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose*. Pneumologie, 2020. **74**(05): p. 263-293.
275. Fink, L. and D. Jonigk, *Die aktualisierte S2k-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose*. Der Pathologe, 2021: p. 1-8.
276. Grist, J.T., et al., *Hyperpolarized (129)Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Patients 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results*. Radiology, 2021. **301**(1): p. E353-e360.

277. Sonnweber, T., et al., *Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial*. Eur Respir J, 2021. **57**(4).
278. Bussolari, C., et al., *Case Report: Nintedaninb May Accelerate Lung Recovery in Critical Coronavirus Disease 2019*. Frontiers in Medicine, 2021: p. 1911.
279. Dicipinigaitis, P.V., et al., *Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough*. Lung, 2008. **186**(6): p. 369-74.
280. Palmon, P.A., D.J. Jackson, and L.C. Denlinger, *COVID-19 Infections and Asthma*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. **10**(3): p. 658-663.
281. Philip, K.E.J., et al., *Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey*. BMJ Open Respir Res, 2022. **9**(1).
282. 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.
283. Alpert, O., et al., *Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports*. Brain Behav Immun Health, 2020. **9**: p. 100173.
284. Tremblay, M.E., et al., *Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia*. Front Cell Neurosci, 2020. **14**: p. 592214.
285. Chrousos, G.P. and G. Kaltsas, *Post-SARS sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: how, why, and so what?* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(4): p. 363-5.
286. Kwek, S.K., et al., *Quality of life and psychological status in survivors of severe acute respiratory syndrome at 3 months postdischarge*. J Psychosom Res, 2006. **60**(5): p. 513-9.
287. Lam, M.H., et al., *Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up*. Arch Intern Med, 2009. **169**(22): p. 2142-7.
288. Leow, M.K., et al., *Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(2): p. 197-202.
289. Mak, I.W., et al., *Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors*. Gen Hosp Psychiatry, 2009. **31**(4): p. 318-26.
290. Yuan, K., et al., *Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review*. Mol Psychiatry, 2021. **26**(9): p. 4982-4998.
291. 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.
292. Janiri, D., et al., *Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(5): p. 567-569.
293. 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.
294. Badenoch, J.B., et al., *Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Brain Commun, 2022. **4**(1): p. fcab297.
295. 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.
296. 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.
297. Taquet, M., et al., *Disentangling the complex bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder - Authors' reply*. Lancet Psychiatry, 2021. **8**(3): p. 179.
298. Taquet, M., et al., *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA*. Lancet Psychiatry, 2021. **8**(2): p. 130-140.
299. 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.

300. 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.
301. Wang, P.R., P.C. Oyem, and A.C. Viguera, *Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization*. Gen Hosp Psychiatry, 2021. **69**: p. 131-132.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. Watson, C.J., et al., *COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern?* Neurosci Lett, 2021. **741**: p. 135491.
306. Khraisat, B., et al., *Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors*. Int J Psychiatry Clin Pract, 2021: p. 1-10.
307. Renaud-Charest, O., et al., *Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review*. J Psychiatr Res, 2021. **144**: p. 129-137.
308. 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.
309. 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.
310. 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.
311. García-Grimshaw, M., R. Sankowski, and 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.
312. 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.
313. 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).
314. 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.
315. *Ärztliches Zentrum für Qualität In der Medizin (ÄZQ). (2017). PatientenLeitlinie zur Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK, 2. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000354>.*
316. Hasenbring, M.I., D. Hallner, and 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.
317. 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.
318. 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.
319. Schroth, S. and V. Köllner, *Akzeptanz und Commitment Therapie (ACT) bei körperlichen Erkrankungen*. Ärztliche Psychotherapie, 2020. **15**(3): p. 177-183.
320. 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.

321. Banno, M., et al., *Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis*. PeerJ, 2018. **6**: p. e5172.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. Kupferschmitt, A., et al., *Nicht nur multimodal, sondern auch interdisziplinär: Ein Konzept für fächerübergreifende Zusammenarbeit in der Rehabilitation des Post-COVID-Syndroms*. Psychother Psych Med, 2022. **72**.
329. 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.
330. 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).
331. 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**: p. 14799731211015691.
332. 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.
333. Gloeckl, R., et al., *Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study*. ERJ Open Res, 2021. **7**(2).
334. e.V., B.f.R., *Bestandsaufnahme zu Long-Covid in der medizinischen Rehabilitation: Ergebnisse einer quantitativen Befragung, 2021*. 2021: Online-Publikation. Frankfurt/Main, Oktober 2021.
335. AWMF. *S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation*. 2020; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/080-008l\\_S2k\\_SARS-CoV-2\\_COVID-19\\_und\\_\\_Fr%C3%BCh-\\_\\_Rehabilitation\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-008l_S2k_SARS-CoV-2_COVID-19_und__Fr%C3%BCh-__Rehabilitation_2020-11.pdf).
336. Schlitt, A., K. Schultz, and T. Platz, *AWMF-Leitlinie: Rehabilitation nach einer COVID-19-Erkrankung*. Dtsch Ärztebl, 2021. **118**: p. A774.
337. Platz, T., et al. *S2k-Leitlinie SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation*. . AWMF Registernummer: 080 – 008 (Version 2; Stand: 1. November 2021) 2021; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-008.html>
338. Kobelt-Pönicke, A. and B. Muschalla, *Psychosomatische Nachsorge nach stationärer psychosomatischer Rehabilitation (Psy-RENA)*, in *Praxishandbuch Psychosomatische Medizin in der Rehabilitation*. 2021, Elsevier. p. 417-424.
339. Al Chikhanie, Y., et al., *Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU*. Respir Physiol Neurobiol, 2021. **287**: p. 103639.
340. Frommhold, J., *Spezifische pneumologische Post-Corona-Rehabilitation*. Ärzteblatt Mecklenburg Vorpommern, 2021(01): p. 5-10.
341. Desai, S.V., T.J. Law, and D.M. Needham, *Long-term complications of critical care*. Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 371-9.

342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. Pincherle, A., et al., *Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19?* Front Neurol, 2020. **11**: p. 880.
347. Heesakkers, H., et al., *Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19*. JAMA, 2022.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. 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.
352. Boukhris, M., et al., *Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective*. Can J Cardiol, 2020. **36**(7): p. 1068-1080.
353. Völler, H. and B. Schwaab, *Kardiologische Rehabilitation*. Der Kardiologe, 2020. **14**(2): p. 106-112.
354. 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.
355. Priegnitz, J., et al., *Effektivität von psychokardiologischer Versorgung in der stationären Rehabilitation—ein Pilotprojekt*. PpMp-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie, 2020. **70**(05): p. 190-196.
356. Pfeifer, K. and A. Rütten, *Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung*. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln, 2016.
357. 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.
358. 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.
359. AWMF. *S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) 2020*; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/080-008I\\_S2k\\_SARS-CoV-2\\_COVID-19\\_und\\_\\_Fr%C3%BCh-\\_\\_Rehabilitation\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/080-008I_S2k_SARS-CoV-2_COVID-19_und__Fr%C3%BCh-__Rehabilitation_2020-11.pdf).
360. 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.
361. Schellhorn, P., K. Klingel, and C. Burgstahler, *Return to sports after COVID-19 infection*. 2020, Oxford University Press.
362. 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.
363. Pedersen, B.K. and 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.

364. 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.
365. 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.
366. 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.
367. 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.
368. 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.
369. *Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals* [cited 2022 15.06.]; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
370. Hill, A.L., et al. *Brief Summary of Findings on the Association Between Physical Inactivity and Severe COVID-19 Outcomes*. 2022 15.06.2022]; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/clinical-care/E-Physical-Inactivity-Review.pdf>.
371. 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.
372. Betschart, M., et al., *Feasibility of an outpatient training program after covid-19*. *International journal of environmental research and public health*, 2021. **18**(8): p. 3978.
373. Hermann, M., et al., *Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation following COVID-19*. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 2020.
374. Nambi, G., et al., *Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial*. *Clinical Rehabilitation*, 2021: p. 02692155211036956.
375. Ainsworth, B.E., et al., *2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values*. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. **43**(8): p. 1575-81.
376. Pieh, C., S. Budimir, and 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.
377. Fancourt, D., A. Steptoe, and 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.
378. Torjesen, I., *NICE backtracks on graded exercise therapy and CBT in draft revision to CFS guidance*. *Bmj*, 2020. **371**: p. m4356.
379. 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.
380. 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.
381. DEGAM. *Leitlinie Insomnie*. Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/063-003\\_Insomnie/063-003\\_DEGAM%20Anwenderversion\\_17-06-2017.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/063-003_Insomnie/063-003_DEGAM%20Anwenderversion_17-06-2017.pdf).
382. Häuser, W., et al., *Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS*. *Der Schmerz*, 2020. **34**(3): p. 204-244.
383. Daroische, R., et al., *Cognitive impairment after COVID-19—a review on objective test data*. *Frontiers in Neurology*, 2021: p. 1238.

384. Beaud, V., et al., *Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2021. **92**(5): p. 567-568.
385. Almeria, M., et al., *Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment*. Brain, behavior, & immunity-health, 2020. **9**: p. 100163.
386. Dziejwas, R., et al., *Dysphagia in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019-Potential Neurologic Etiologies*. Crit Care Explor, 2021. **3**(1): p. e0332.
387. Brodsky, M.B. and 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.
388. 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.
389. Costello, F. and M.C. Dalakas, *Cranial neuropathies and COVID-19: neurotropism and autoimmunity*. 2020, AAN Enterprises. p. 195-196.
390. 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.
391. 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.
392. Saniasiaya, J., J. Kulasegarah, and P. Narayanan, *New-Onset Dysphonia: A Silent Manifestation of COVID-19*. 2021, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA. p. 0145561321995008.
393. Archer, S.K., C.M. Iezzi, and 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.
394. McGrath, B., S. Wallace, and J. Goswamy, *Laryngeal oedema associated with COVID-19 complicating airway management*. Anaesthesia, 2020. **10**.
395. Naunheim, M.R., et al., *Laryngeal complications of COVID-19*. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2020. **5**(6): p. 1117-1124.
396. Gehrke-Beck, S. and F. Holzinger, *Abklärung und Behandlung von chronischem und refraktärem Husten*. Arzneiverordnung in der Praxis, 2017. **2017**(44): p. 1-9.
397. 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.
398. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
399. Vertigan, A.E., et al., *Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy*. Thorax, 2006. **61**(12): p. 1065-9.
400. Vertigan, A.E., J. Haines, and L. Slovarp, *An Update on Speech Pathology Management of Chronic Refractory Cough*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(6): p. 1756-1761.
401. Gibson, P.G. and A.E. Vertigan, *Speech pathology for chronic cough: a new approach*. Pulm Pharmacol Ther, 2009. **22**(2): p. 159-62.
402. Reich, S., *Patientenspezifische Funktionsskala*. Physiopraxis, 2020. **3/20**: p. 34-37.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.

407. Farias, S.T., et al., *The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties*. *Neuropsychology*, 2008. **22**(4): p. 531-44.
408. 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.
409. Heubrock, D., I. Eberl, and F. Petermann, *Neuropsychologische Diagnostik bei Simulationsverdacht: Empirische Bewährung der Bremer Symptom-Validierung als simulationssensibles Untersuchungsverfahren*. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2002.
410. Merten, T., *Beschwerdvalidierung*, in *Fortschritte der Neuropsychologie*, A. Thöne-Otto, Editor. 2014, Hogrefe GmbH + Co.: Göttingen.
411. Maxwell, E., R. Poole, and P. Oustric, *Living With Covid19–Second Review: A Dynamic Review of the Evidence Around on Ongoing Covid19 (Often Called Long Covid)*. National Institute for Health Research, 2021.
412. Laquai, S., *Genesen heißt nicht gesund–Chronisches Fatigue-Syndrom nach Covid-19-Erkrankung*. *physiopraxis*, 2021. **19**(06): p. 30-33.

## 30 Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin Convertierendes Enzym 2
ACS	akutes Coronarsyndrom
ACT	Akzeptanz-Commitment-Therapie
AFOP	akute fibrinöse organisierende Pneumonie
AHB	Anschlussheilbehandlung
AMN	akute makuläre Neuroretinopathie
AsylbLG	Asylbewerberleistungsgesetz
AU	Arbeitsunfähigkeit
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e. V.
CIM	critical illness Myopathie
CIP	critical illness Polyneuropathie
COVID	Coronavirus infectious disease
CCC	Kanadische Konsensuskriterien
CCS	chronic COVID syndrome
DECT	Dual energy Computertomographie
DGKJ	Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
DAD	diffuse alveolar damage
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EUTB	ergänzende unabhängige Teilhabeberatung
FAS	Fatigue Assessment Skala
FEES	Fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckdiagnostik
FS	Fatigue Skala
FSS	Fatigue Severity Scale

GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GET	graded exercise training
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HV	Heilverfahren
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICS	inhalatives Corticosteroid
IL	Interleukin
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
IOD	intraokulärer Druck
IVF	In-vitro Fertilisation
KSU	klinische Schluckuntersuchung
LAE	Lungenarterienembolie
LAMA	long acting muscarin activator
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
ME/CFS	myalgische Enzephalitis (oder Encephalopathie)/Chronisches Fatigue Syndrom
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PACS	post-acute COVID syndrome
PAMM	parazentral akute mittlere Makulopathie
PASC	post-acute sequelae of COVID-19
PED	Postextubationsdysphagie
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PEM	postexertionelle Malaise
PHQ	patient health questionnaire

PICS	post intensive care syndroms
PVK	private Krankenversicherung
PNP	Polyneuropathie
PVVN	postvirale vagale Neuropathie
PCL-C	PTBS-Checkliste für Zivilpersonen
POTS	posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
PROM	Patient Reported Outcome Measures
PsA	Psoriasis Arthritis
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-Institui
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2,</i>
SFN	small fibre neuropathy
SFSR	Symptom Frequency and Severity Rating Scale
SLE	systemischer Lupus erythematodes
STAI	State and Trait Anxiety Index
STIKO	ständige Impfkommission
TMPRSS2	transmembrane Serinprotease 2
TNF	Tumornekrosefaktor
VFSS	Videofluoroskopie des Schluckaktes
WHO	world health organization

**Versionsnummer:** 2.0

**Erstveröffentlichung:** 07/2021

**Überarbeitung von:** 08/2022

**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2023

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**