

Leitfaden zur Bewertung des Post-COVID-19-Syndroms (Long-COVID) in der Risiko- und Leistungsprüfung



Inhalt

1	Zusammenfassung	3
2	Einleitung und Definition des Post-COVID-19-Syndroms (Long-COVID)	3
3	Zentrale Herausforderungen in der Risiko- und Leistungsprüfung	3
3.1	Aktuelle Definition	3
3.2	Symptome und ihre Objektivierbarkeit	4
3.3	Vorgehen in der Risiko- und Leistungsprüfung	4
3.4	Praxisorientierter Ansatz für die Beurteilung relevanter Symptome in der Risiko- und Leistungsprüfung	5
3.4.1	Dyspnoe/Kurzatmigkeit/Atemnot	6
3.4.2	Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit	6
3.4.3	Fatigue/Müdigkeit/Erschöpfung	7
3.4.4	Kognitive Beeinträchtigungen	8
3.4.5	Schmerzen	9
3.4.6	Verlust von Geruch und Geschmack	10
3.4.7	Psychische Symptome	10
3.5	Beurteilung nach medizinischen Fachdisziplinen	11
3.5.1	Pulmonologie	11
3.5.2	Kardiologie	11
3.5.3	Neurologie	12
3.5.4	Rheumatologie	12
3.5.5	Psychiatrie	12
4	Diskussion	16
5	Referenzen	17

1 Zusammenfassung

Da die COVID-19-Pandemie weiter anhält, ist es wichtig in der Lebens- und Krankenversicherung mögliche Langzeitfolgen von COVID-19 zu bewerten. Die Auswirkungen des als Post-COVID-19-Syndrom oder Long-COVID bezeichneten Syndroms mit einer Konstellation von körperlichen, kognitiven und psychologischen Symptomen auf die Risiko- und Leistungsprüfung sind unbekannt, könnten aber erheblich sein. Daher ist es von grundlegender Bedeutung, dieses Syndrom und seine Symptome zu verstehen und genau zu beurteilen.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die wichtigsten Symptome des Post-COVID-19-Syndroms und deren strukturierte Beurteilung geben. Er soll bei der Klassifizierung und evidenzbasierten Bewertung dieser Symptome helfen. Unser Vorschlag könnte daher als Leitfaden zur Bewertung des Post-COVID-19-Syndroms in der Risiko- und Leistungsprüfung dienen.

2 Einleitung und Definition des Post-COVID-19-Syndroms (Long-COVID)

Mehr als zwei Jahre nach dem ersten Fall von COVID-19 sind viele Aspekte der Infektion, Erkrankung und deren Krankheitsfolgen noch immer unklar. Ein Thema, das nicht nur in der Versicherungsmedizin Besorgnis erregt, ist das Post-COVID-19-Syndrom, das wegen seiner vielfältigen Symptome, seiner ungewissen Dauer und seiner möglichen Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit mit vielen Unsicherheiten aufwartet.

Obwohl sich die meisten Personen mit akuter COVID-19-Erkrankung innerhalb von Tagen oder Wochen nach Krankheitsbeginn erholen, treten bei einigen Personen eine Vielzahl neuer, wiederkehrender oder andauernder Symptome und klinischer Befunde auf, die über Wochen oder sogar Monate anhalten können. Für diese Langzeitsymptome, die im Zusammenhang mit einer früheren akuten COVID-19-Erkrankung stehen, gibt es eine Vielzahl medizinischer Bezeichnungen, die synonym verwendet werden, darunter „Long-COVID“ und „postakute Folgen der SARS-CoV-2-Infektion“ (PASC). Es fehlte lange ein internationaler Konsens darüber, wie dieses Syndrom genau zu definieren ist, bis die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Oktober 2021 eine Definition veröffentlichte. Das Syndrom der Langzeitsymptome nach akuter COVID-19-Infektion wird nun als „Post-COVID-19-Syndrom“ bezeichnet. Die Definition lautet wie folgt:

„Eine Post-COVID-19-Erkrankung kann bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auftreten, in der Regel drei Monate nach Auftreten von COVID-19 mit Symptomen, die mindestens zwei Monate andauern und nicht durch eine andere Diagnose zu erklären sind. Zu den allgemeinen Symptomen zählen Erschöpfung, Kurzatmigkeit, kognitive Fehlleistungen sowie weitere, die sich im Allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken. Die Symptome können neu auftreten nach einer anfänglichen Genesung von einer akuten COVID-19-Erkrankung oder die anfängliche Krankheit überdauern. Die Symptome können fluktuieren oder mit der Zeit wiederkehren. Eine gesonderte Definition kann für Kinder erforderlich sein.“

Diese Definition unterstreicht, dass das Post-COVID-19-Syndrom a) aufgrund seiner erforderlichen Auswirkungen auf die alltäglichen Funktionen mit ziemlicher Sicherheit zu kurz- und langfristigen Invaliditätsansprüchen führen kann und b) aufgrund seiner fluktuierenden Natur und des nur fakultativen Nachweises einer definitiven SARS-CoV-2-Infektion eine große Herausforderung für die Risiko- und Leistungsprüfung darstellt. Daher ist es wichtig, dass Risiko- und Leistungsprüfer die Definition, den natürlichen Verlauf, die Symptome und die angemessene Bewertung des Post-COVID-19-Syndroms verstehen. Ziel dieses Artikels ist es, ein besseres Verständnis zu vermitteln sowie Hilfestellung und Anleitung zur Beurteilung des Post-COVID-19-Syndroms in der Risiko- und Leistungsprüfung zu geben.

3 Zentrale Herausforderungen in der Risiko- und Leistungsprüfung

3.1 Aktuelle Definition

Die derzeitige WHO-Definition des Post-COVID-19-Syndroms (siehe oben) wurde entwickelt, um betroffene Patienten leichter zu identifizieren und eine vergleichbare Forschung zu diesem Thema zu ermöglichen. Zugegebenermaßen ist diese Definition weit gefasst und enthält einige Unsicherheiten, da bis heute nur unvollständige Kenntnisse über diese Erkrankung vorliegen. Im Gegensatz zur bestätigten SARS-CoV-2-Infektion ist die Einbeziehung von Fällen mit wahrscheinlicher SARS-CoV-2-Infektion aus unserer Sicht eine Herausforderung, da der pathologische Verlauf von der akuten Infektion bis zu den Langzeitfolgen kohärent sein sollte. Laborchemisch lassen sich spezifische SARS-CoV-2-Antikörper nachweisen und man kann tatsächlich zwischen einer durch den Impfstoff ausgelösten Antikörperproduktion und einer natürlichen Infektion unterscheiden. Nach der Definition der WHO könnte praktisch jedes Symptom mit einem Post-COVID-19-Syndrom in Verbindung gebracht werden, wobei diese Symptome darüber hinaus im Laufe der Zeit fluktuieren oder wieder auftreten können.

Es liegt auf der Hand, dass man in der Risiko- und Leistungsprüfung auf präzise medizinische Definitionen angewiesen ist. Eine weit gefasste Definition erfordert zwangsläufig eine stärkere Interpretation der bereitgestellten medizinischen Informationen. Dennoch räumt die WHO ein, dass alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden müssen. Ungeachtet dessen gibt die aktuelle Definition des Post-COVID-19-Syndroms zum ersten Mal einen zeitlichen Rahmen vor, der zu der Schlussfolgerung führt, dass die Diagnose des Post-COVID-19-Syndroms drei Monate nach der akuten Infektion gestellt werden kann. Die Tatsache, dass die WHO eine generelle Auswirkung dieser Symptome auf die alltägliche Funktionsfähigkeit anerkannt hat, ist für die Versicherungswirtschaft besonders relevant. Ob diese Auswirkungen in der Mehrzahl der Fälle dokumentiert sind, wird für die Entscheidungsfindung, insbesondere bei der Leistungsprüfung, von wesentlicher Bedeutung sein.

3.2 Symptome und ihre Objektivierbarkeit

Zu den anhaltenden körperlichen Symptomen nach einer akuten COVID-19-Erkrankung können u.a. Müdigkeit (Fatigue), Atemnot (Dyspnoe), Leistungsminderung und Husten gehören. Patienten, die sich von COVID-19 erholen, können zusätzlich auch psychologische (z.B. Angstzustände, Depressionen) und kognitive (z.B. Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen) Symptome aufweisen. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Symptome und ihre Häufigkeit nach COVID-19-Erkrankung, wofür Daten aus mehreren großen Studien aus Europa, Nordamerika und China zusammengetragen wurden. (Carfi A et al., Goertz YM et al, Halpin S et al, Huang C et al., Seeßle J et al. Wong AW et al.).

Abbildung 1: Symptome des Post-COVID-19-Syndroms in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit (PTBS, posttraumatische Belastungsstörung; PTSD, posttraumatic stress disorder). Quellen: Carfi A et al, Goertz YM et al, Halpin S et al, Huang C et al, Seeßle et al. und Wong AW et al.

Sehr häufig	Häufig	Selten
<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue/ Müdigkeit - Dyspnoe/ Atemnot - Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit - Kognitive Beeinträchtigungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Verlust von Geruch und Geschmack - Husten - Kopfschmerzen - Schlafstörungen - Depression - Angststörung - Posttraumatische Belastungs- störung (PTBS/ PTSD) - Generalisierter Schmerz - Schwindel 	<ul style="list-style-type: none"> - Lähmungs- erscheinungen und Sensibilitäts- störungen - Benommenheit - Übelkeit - Fieber - Durchfall/Diarrhoe - Appetitverlust - Tinnitus - Ohrenscherzen - Herzklopfen/ Palpitationen - Tachykardie - Haarausfall

Bei Vorliegen der meisten dieser Symptome bedeutet dies nicht automatisch, dass die Anspruchsvoraussetzungen gemäß den Bedingungen eines bestimmten Versicherungsprodukts, insbesondere bei Einkommensausfallprodukten, erfüllt sind. Aus unserer Sicht ist es entscheidend, Symptome zu identifizieren und die Frage zu beantworten, ob diese Symptome objektiviert werden können.

Um diese Frage zu beantworten, ist es unerlässlich, dass organspezifische Symptome den jeweiligen medizinischen Fachgebieten zugeordnet werden können (z.B. Geruchs- und Geschmacksverlust – Neurologie oder HNO). Jedes medizinische Fachgebiet verfügt über eigene Analysemethoden und Untersuchungen, die zur Objektivierung dieser Symptome beitragen können. Dennoch werden einige Symptome trotz aller analytischen Bemühungen nicht objektivierbar sein. In den folgenden Abschnitten werden wir näher auf die wichtigsten Post-COVID-19-Symptome und die dazugehörigen Untersuchungen eingehen.

3.3 Vorgehen in der Risiko- und Leistungsprüfung

Um das Post-COVID-19-Syndrom im Hinblick auf die Risiko- und Leistungsprüfung beurteilen zu können, müssen der Verlauf und die Schwere der Symptome sowie ihre Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit und die Funktionsfähigkeit im täglichen Leben berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollte bewertet werden, ob diese Symptome im Laufe der Zeit fluktuieren, wiederkehren, sich verbessern oder verschwinden, was einen großen Einfluss auf die Reaktivierung haben kann.

Für die Risikoprüfung ist die einfachste Möglichkeit, bei Verdacht auf oder Vorliegen eines Post-COVID-19-Syndroms den Antragsprozess zeitlich aufzuschieben und den weiteren Verlauf dieser Diagnose abzuwarten. Es stellt sich jedoch die Frage, wie lange man das Verfahren aufschiebt und wie man vorgeht, wenn die Symptome oder die Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen einen stabilen Zustand erreicht haben.

Bei der Leistungsprüfung wird es von entscheidender Bedeutung sein, die Definition des Post-COVID-19-Syndroms, die damit verbundenen Symptome und die Möglichkeiten der medizinischen Untersuchungen zur Objektivierung der Symptome genau zu kennen.

Zweifellos wird bei einem beträchtlichen Teil der Anträge kein oder ein zu geringes Maß an objektivierbaren Befunden zur Verfügung stehen, so dass es häufig nicht möglich sein wird, von der Beschreibung eines Symptoms direkt auf den Grad der Berufsunfähigkeit zu schließen. In diesen Fällen wird in der Risiko- und Leistungsprüfung wie bei anderen Diagnosen auch der Grad der beruflichen Einschränkung der entscheidende Faktor sein. Der ursächliche, objektive Zusammenhang zwischen den Symptomen und dem Post-COVID-19-Syndrom wird möglicherweise nicht entscheidend sein.

3.4 Praxisorientierter Ansatz für die Beurteilung relevanter Symptome in der Risiko- und Leistungsprüfung

Dieser Abschnitt befasst sich mit dem Verständnis von Post-COVID-19-Symptomen und deren Bewertung, Überprüfung und Objektivierung.

Das Post-COVID-19-Syndrom ist aus unserer Sicht und aus Sicht der Konsensusdefinition der WHO eine Ausschlussdiagnose. Bevor eine endgültige Diagnose gestellt wird, sollten die Patienten angemessen untersucht werden, um andere mögliche Ursachen für die berichteten Symptome auszuschließen. Je nach Art und Ausmaß der Symptome sollte die medizinische Abklärung entsprechende medizinische Fachdisziplinen beinhalten und damit bestimmte Untersuchungen umfassen.

Der erste Teil dieses Abschnitts beschreibt die häufigsten Post-COVID-19-Symptome und ordnet diese den jeweiligen medizinischen Fachdisziplinen zu. Der zweite Teil listet die empfohlenen Untersuchungen in den jeweiligen Fachdisziplinen auf.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die häufigsten Symptome, ihre Zuordnung zu den verschiedenen medizinischen Spezialisierungen und die empfohlenen Basisuntersuchungen und weiterführenden Untersuchungen.

Dieses Flowchart enthält ein einfaches, interdisziplinäres Konzept für die Einschätzung von Post-COVID-19-Symptomen. Da sich die Symptome in der Regel nicht auf ein Symptom beschränken, ist ein multidisziplinärer Ansatz empfehlenswert. Die meisten Patienten zeigen eine Kombination oder sogar eine Vielzahl verschiedener Symptome, was zu einer höheren Komplexität führt. Für die Risiko- und Leistungsprüfung empfehlen wir ein schrittweises Vorgehen, wobei mit dem/den Leitsymptom(en) begonnen werden sollte. Darüber hinaus empfehlen wir, sich auf die Symptome zu konzentrieren, die am meisten zu der Beeinträchtigung der Arbeit und des Alltagslebens beitragen.

Abbildung 2: Flowchart der häufigsten Post-COVID-19-Symptome und deren empfohlene Bewertung. Unabhängig von den Symptomen (erste Spalte, links) werden eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Basislaboruntersuchung empfohlen. Die Symptome können verschiedenen Organsystemen/Spezialisierungen zugeordnet werden (zweite Spalte). Die medizinischen Fachrichtungen, die dem Symptom zugeordnet sind, empfehlen eine erste Basisuntersuchung (dritte Spalte). Bei Auffälligkeiten oder begründeten Verdachtsmomenten sollte eine weiterführende Untersuchung durchgeführt werden (vierte Spalte).

Symptom	Organsystem/ Fachdisziplin	Basisuntersuchung	Weiterführende Untersuchung
Dyspnoe/Kurzatmigkeit/Atemnot, Husten	Pneumologie	Anamnese, körperliche Untersuchung, Basislabor	Falls erforderlich, Konsultation weiterer Fachärzte
Eingeschränkte Belastbarkeit			
Fatigue/Müdigkeit/Erschöpfung	Kardiologie	EKG, Ergometrie, Echokardiographie, NT-proBNP, hs-Troponin	Stressechokardiographie, Bildgebung (MRT, CTA)
Kognitive Beeinträchtigung	Neurologie	Je nach Art der Symptome: neurologische und/oder neuropsychiatrische Grunduntersuchung	Abhängig von den Befunden der Basisuntersuchung z.B. MRT, neurophysiologische Diagnostik
Schmerzen	Rheumatologie	Rheumatologische Untersuchung, rheumatologische Serummarker	Weitere Diagnostik je nach Art der Symptome (z.B. Bildgebung, weitere serologische Marker)
Verlust von Geruch und Geschmack	Psychiatrie	Geeignete validierte Screening-Instrumente für psychische Störungen	Weitere Diagnostik nach den spezifischen Leitlinien der Verdachtsdiagnose
Psychische Beschwerden			

Symptome

Die Basisuntersuchung bei Post-COVID-19-Syndrom sollte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und Basislabortests umfassen. Gemäß den US-Leitlinien (Centers for Disease Control and Prevention, 2021) und den deutschen Leitlinien (Koczulla AR et al., 2021) sollte die Basislaboranalyse ein vollständiges Blutbild, Elektrolyte, Parameter der Nierenfunktion, Leberfunktion, Schilddrüsenfunktion, Entzündungsmarker und Tests auf Vitaminmangel umfassen (Tabelle 1, S. 13). Zur Messung des gesamten Spektrums der funktionellen Einschränkungen durch das Post-COVID-19-Syndrom wird ein Fragebogen namens „post-COVID-19 functional status (PCFS) scale“ empfohlen (Klok FA et al., 2020). Die Art der weiteren klinischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen hängt von den spezifischen Symptomen ab und wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

3.4.1 Dyspnoe/Kurzatmigkeit/Atemnot

Dyspnoe (Kurzatmigkeit, Atemnot) ist ein häufiges und belastendes Symptom nach einer COVID-19-Erkrankung. Bei Patienten mit akutem COVID-19 bessert sich bei den meisten Patienten die Dyspnoe und bildet sich über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten langsam zurück. Bei einem Teil der Patienten kann die Dyspnoe aber auch länger anhalten und zum führenden Symptom beim Post-COVID-19-Syndrom werden. Die Dyspnoe tritt in der Regel bei körperlicher Anstrengung auf, kann aber auch in Ruhe vorhanden sein.

Zugrundeliegende Pathologien

– Pulmonale Ursachen

Eine COVID-19-Infektion ist mit einer Vielzahl unterschiedlicher Lungenpathologien verbunden, darunter z.B. diffuse Alveolarschäden, akute fibrinöse organisierende Pneumonie und lymphozytäre Pneumonitis. Die häufigsten bildgebenden Korrelate im Röntgen Thorax oder CT Thorax sind Milchglasstrübungen (Sonnenweber T et al., 2020), die nach einigen Monaten der Nachbeobachtung sowohl bei Patienten mit mildem als auch mit schwerem Verlauf abzunehmen scheinen (Han X et al., 2021).

– Kardiovaskuläre Ursachen

Kardiovaskuläre Komplikationen sind in den ersten sechs Monaten nach COVID-19-Erkrankung signifikant erhöht (Nalbandian A et al., 2021). Dyspnoe kann bei einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten. Dazu gehören Herzmuskelentzündung, Herzinfarkt, Lungenembolie und Herzinsuffizienz; all diese Erkrankungen wurden im Rahmen von COVID-19 berichtet.

– Psychogene Ursachen

Im Fall von unauffälligen Ergebnissen in den pulmonalen und kardiovaskulären Untersuchungen sollte auch an eine psychogene Ursache gedacht werden und eine psychopathologische Beurteilung in Erwägung gezogen werden. Zu den psychischen Erkrankungen, die Dyspnoe verursachen können, gehören Angststörungen, Panikstörungen, das psychogene Hyperventilationssyndrom oder das zwanghafte Seufzen. Psychogener Stress kann aber auch Grunderkrankungen wie Asthma verschlimmern und so relevante Dyspnoe verursachen.

– Neuromuskuläre Ursachen

Eine neuromuskuläre Pathologie, die eine Dyspnoe verursacht, scheint beim Post-COVID-19-Syndrom sehr unwahrscheinlich zu sein. Wenn alle anderen Untersuchungen unauffällig bleiben, kann eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden.

Messmethoden für Dyspnoe

Neben der Anamnese sollten je nach Art der Dyspnoe und je nach zusätzlichen Symptomen Lungenfunktionstests in Ruhe (insbesondere Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität und Blutgasanalyse) und/oder unter Belastung (Ergospirometrie, ggf. 6-Minuten-Gehtest) durchgeführt werden (siehe Abschnitt Pulmonologie).

In den meisten Fällen sollte eine kardiologische Diagnostik (Ruhe-EKG, Echokardiographie, siehe Abschnitt Kardiologie) ergänzt werden.

Sollte die pulmonologische und kardiologische Untersuchung nicht wegweisend sein, kann eine weitere Abklärung in Richtung psychischer Störungen (siehe Abschnitt Psychiatrie) erforderlich sein.

Bei indifferenten oder unauffälligen Befunden in den oben beschriebenen Fachdisziplinen kann die Objektivierung der Dyspnoe ein mühsamer Prozess sein. In jedem Fall ist es wichtig, an weitere Komorbiditäten (z.B. Anämie) zu denken und diese auszuschließen.

3.4.2 Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit

Die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit umfasst jegliche Verringerung der körperlichen Fähigkeit, Aufgaben auszuführen. Im Gegensatz dazu wird eine verminderte geistige Leistungsfähigkeit im Abschnitt Kognitive Dysfunktion behandelt. Eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit geht häufig mit Atemnot und/oder Müdigkeit/Fatigue einher. Da die körperliche Aktivität auf der Funktionalität mehrerer Organsysteme beruht, kann eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. Die diagnostische Beurteilung ist daher häufig eine Herausforderung.

Zugrundeliegende Pathologien

– Pulmonale Ursachen

Eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit kann durch eine Einschränkung der Lungenfunktion aufgrund von COVID-19 verursacht werden. Die zugrundeliegenden Lungenpathologien sind im vorherigen Abschnitt aufgeführt.

– Kardiovaskuläre Ursachen

COVID-19 kann Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden), Herzinfarkte, Lungenembolien und Herzrhythmusstörungen hervorrufen, die zu vorübergehenden oder anhaltenden Symptomen einer Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit führen können.

– Neurologische Ursachen

Pathologische Veränderungen im neurologischen Bereich, die durch COVID-19 verursacht werden und die körperliche Leistungsfähigkeit verringern können, umfassen das zentrale Nervensystem, das sensorische Wahrnehmungssystem, das periphere Nervensystem und das neuromuskuläre System.

– Rheumatologische Ursachen

Rheumatologische Symptome können zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Beispielhaft sind hier anhaltende Arm- und Beinschwäche, Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen mit eingeschränkter Beweglichkeit zu nennen, die alle nach COVID-19-Erkrankung berichtet wurden.

– Psychogene Ursachen

Zu den psychischen Erkrankungen, die mit reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit einhergehen, gehören unter anderem depressive Störungen und Angststörungen.

Messmethoden der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit

In der klinischen Praxis gibt es eine Vielzahl von Tests zur Messung verschiedener Aspekte der körperlichen Leistungsfähigkeit (Simonelli C et al., 2021). Neben der grundlegenden Anamnese sollten ernsthafte Erkrankungen durch grundlegende kardiovaskuläre Tests (siehe Abschnitt Kardiologie) und Lungenfunktionstests in Ruhe ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung werden pulmonale Stresstests und bildgebende Verfahren (siehe Abschnitt Pulmonologie) empfohlen.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ist sensitiv, reproduzierbar und einfach durchzuführen und gilt als Goldstandard unter den Belastungstests. Obwohl er bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen hilfreich ist, ist er für eine Versicherungspopulation möglicherweise nicht das optimale Instrument.

Für diese Zwecke empfehlen wir die Durchführung eines kardiopulmonalen Belastungstests (CPET) zur Messung der maximalen Arbeitsbelastung in Watt, der Borg-Skala und des metabolischen Äquivalents (MET). Trotz einiger Einschränkungen bietet das MET-Konzept eine geeignete Methode zur Beschreibung der individuellen Belastungstoleranz und der funktionellen Kapazität.

In bestimmten Fällen könnte es hilfreich sein, eine neurologische Beurteilung einschließlich Muskelkrafttests und neurophysiologischer Tests zu ergänzen.

Bei erhöhten Entzündungsparametern und/oder Begleitsymptomen wie Gelenkschmerzen oder -schwellungen ist eine rheumatologische Beurteilung einschließlich der Basislaborparameter (siehe Tabelle 1, S. 13) ratsam.

Sind die oben genannten Untersuchungen unauffällig oder besteht der Verdacht auf eine psychische Beeinträchtigung, sollten auch psychische Erkrankungen abgeklärt werden.

3.4.3 Fatigue/Müdigkeit/Erschöpfung

Fatigue ist eines der am häufigsten genannten Symptome im Zusammenhang mit dem Post-COVID-19-Syndrom. Fatigue zu definieren und zu objektivieren ist insgesamt schwierig. Es existiert keine einheitliche, allgemein anerkannte internationale Definition. Fatigue kann entweder als ein subjektives Gefühl von Müdigkeit und Erschöpfung oder als eine Leistungsminderung verstanden werden und ist mit Schwierigkeiten bei der Aufnahme oder Aufrechterhaltung von Aktivitäten verbunden. Auch Gedächtnis- und Konzentrationschwierigkeiten sowie emotionale Instabilität werden unter diesem Begriff subsumiert. Die Patienten können über eines oder eine Kombination dieser Symptome berichten. Fatigue kann allein oder in Verbindung mit anderen Symptomen auftreten. Fatigue ist ein pathologisches Merkmal einer Vielzahl von Erkrankungen, aber auch eine natürliche Reaktion bei gesunden Menschen.

Zugrundeliegende Pathologien

– Virale Infektionen

Es ist bekannt, dass viele Virusinfektionen Müdigkeit verursachen können, welche über die akute Erholungsphase hinaus anhält. Dieser Zusammenhang ist vor allem bekannt bei spezifischen Virusinfektionen wie dem Epstein-Barr-Virus und dem Humanen Immundefizienz-Virus (Hickie I et al., 2006) und eben auch bei SARS-CoV-2. Die Pathogenese der Fatigue nach einer COVID-19-Infektion ist noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung (Raman B et al., 2021; Stussman B et al., 2021). Es wird vermutet, dass eine Kombination aus COVID-19-bedingten Organschäden (z.B. Lunge, Herz, zentrales Nervensystem, peripheres Nervensystem) und psychologischen Faktoren die Fatigue verursacht (Gaebler C et al., 2020).

– Kardiovaskuläre, pulmonale und neurologische Dysfunktion

Organische Erkrankungen können erhebliche Fatigue-Symptome hervorrufen, die unabhängig von einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit sein können.

– Autoimmunerkrankungen

Das Auftreten von Fatigue wird bei mehreren Autoimmunerkrankungen beobachtet. So ist Fatigue das häufigste Symptom der Multiplen Sklerose (MS) und tritt bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mit MS auf. Auch für das Post-COVID-19-Syndrom wird eine geringgradige Entzündung oder eine Autoimmunreaktion diskutiert (Rudroff T et al., 2020). Eine Überweisung an einen Rheumatologen könnte daher sinnvoll sein.

Messmethoden von Fatigue

Die Messung einer Fatigue ist ein komplexer Prozess. Das ganzheitliche Verständnis dieses vielschichtigen Phänomens erfordert einen breit angelegten Ansatz, der Informationen aus physiologischen, kognitiven, verhaltensbezogenen, affektiven und psychosozialen Faktoren integriert.

Eine detaillierte Anamnese ist die Mindestanforderung, um pathologische von nicht-pathologischer Fatigue zu unterscheiden. Pathologische Fatigue kann länger andauern, intensiver sein und die funktionelle Aktivität stärker beeinträchtigen. Darüber hinaus kann sich eine pathologische Fatigue, sofern sie sechs Monate oder länger nach dem Auftreten der Symptome andauert und andere Ursachen ausgeschlossen wurden, als chronisches Fatigue-Syndrom (CFS) manifestieren.

Um die Symptome und den Schweregrad der Fatigue strukturiert zu erfassen, werden psychometrische Selbstauskunftsinstrumente wie die Fatigue Scale (FS), die Fatigue Severity Scale (FSS) oder die Fatigue Assessment Scale (FAS) empfohlen. Die Anamnese sollte Screening-Fragen zu Depressionen, Schlaf- und Angststörungen, eine klinische Untersuchung sowie eine Labordiagnostik umfassen (siehe Tabelle 1, S. 13). Auffällige Befunde könnten eine weitere Abklärung durch einen Spezialisten der jeweiligen Fachdisziplin erfordern, um die Funktionseinschränkung auf körperlicher, kognitiver und/oder psychologischer Ebene zu objektivieren. Es ist wichtig, andere Ursachen der Fatigue auszuschließen, da deren Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung der Fatigue führen kann.

Es gibt einige Hauptmerkmale der Fatigue, die eine spezifische Beurteilung erforderlich machen: Eines davon ist die Belastungsintoleranz, d. h. die körperliche oder kognitive Anstrengung führt zu einer lähmenden Müdigkeit, die durch Ruhe oder Schlaf nicht gelindert wird (Bested AC et al., 2015). Das sogenannte postexertionelle Unwohlsein ist sehr typisch (Gaber T et al., 2021). Um zugrunde liegende organische Beeinträchtigungen auszuschließen, ist es in diesem Zusammenhang wichtig, eine kardiologische und pulmonologische Basisuntersuchung durchzuführen (siehe Abschnitt Kardiologie und Pulmonologie).

Kognitive Beeinträchtigungen und nicht erholsamer Schlaf sind sehr häufige Merkmale, und viele Patienten klagen über wiederkehrende Kopfschmerzen und generalisierte körperliche Schmerzen (Yancey JR et al., 2012). In schweren Fällen wird über Störungen des autonomen Nervensystems und orthostatische Intoleranz berichtet. Daher wird eine neurologische Untersuchung empfohlen (siehe Abschnitt Neurologie).

Wenn die Müdigkeit von Symptomen wie Myalgie oder Arthralgie begleitet wird, sollte in jedem Fall ein Rheumatologe konsultiert werden (Sapkota HR et al., 2021). Die empfohlenen rheumatologischen Untersuchungen sind im Abschnitt Rheumatologie beschrieben.

Die Beurteilung von psychischen Veränderungen ist notwendig, da sowohl Angststörungen als auch Depression stark mit postviraler Fatigue verbunden sind (Natelson et al., 2019) (siehe Abschnitt Psychiatrie).

3.4.4 Kognitive Beeinträchtigungen

Kognitive Beeinträchtigungen sind ein Symptom, über das häufig und in zunehmendem Maß nach der Genesung von COVID-19 berichtet wird, sowohl bei hospitalisierten als auch bei nicht hospitalisierten Patienten und unabhängig von ihrem sozioökonomischen Status und Bildungsniveau (Hampshire et al., 2021).

Das Beschwerdebild kann Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Konzentration, des Lernens und der Entscheidungsfindung umfassen, die das tägliche Leben einschränken können. Der Schweregrad der kognitiven Dysfunktion kann von leicht bis schwer reichen. Bei leichten Beeinträchtigungen können die Betroffenen zwar Veränderungen in den kognitiven Funktionen feststellen, sind aber immer noch in der Lage, ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. Schwere Beeinträchtigungen können dazu führen, dass man die Bedeutung oder Wichtigkeit einer Sache nicht mehr versteht und nicht mehr sprechen oder schreiben kann, so dass man nicht mehr in der Lage ist, unabhängig zu leben. Für die Invaliditätsversicherung hängt der Grad der Beeinträchtigung weitgehend von der bisherigen beruflichen Tätigkeit ab. In einigen Berufen können Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen ihren Beruf noch ausüben, während Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen in Berufen mit hohen geistigen und kognitiven Anforderungen (z.B. in Führungspositionen) in ihrer Arbeitsfähigkeit erheblich eingeschränkt sein können.

Bei Personen, die an Post-COVID-19-Syndrom erkrankt sind, wird häufig der Begriff „Brain Fog“ oder auch Gehirnebel verwendet. „Brain fog“ umfasst eine Reihe von Symptomen, darunter Konzentrationsschwierigkeiten, Verwirrtheit, langsames Denken als gewöhnlich, Wortfindungsstörungen und Vergesslichkeit.

Offensichtlich können sich kognitive Funktionsstörungen erheblich mit geistiger Fatigue überschneiden (siehe Abschnitt Fatigue).

Zugrundeliegende Pathologien

– Neurologische Ursachen

Obwohl noch nicht vollständig geklärt, neigen Patienten mit COVID-19-Infektion dazu, eine Vielzahl neurologischer Komplikationen zu entwickeln (Varatharaj A. et al. 2020), die durch verschiedene Erkrankungen wie Schlaganfall, Mikroblutungen, Enzephalopathien und Autoimmunreaktionen hervorgerufen werden (Paterson RW et al., 2020 und Helms J et al., 2020).

– Psychische Ursachen

Psychische Erkrankungen, insbesondere depressive Veränderungen, können kognitive Beeinträchtigungen mit sich bringen.

Messmethoden für kognitive Beeinträchtigungen

Zunächst ist eine neuropsychologische Untersuchung, die sich auf die Hauptsymptome konzentriert und den Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test umfasst, durchzuführen. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der als kognitiver Test bei älteren Menschen weit verbreitet ist, kann nicht als Instrument der Wahl empfohlen werden, da er in der Versicherungspopulation jüngerer Personen weniger empfindlich ist.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der MoCA-Test, der eine zeitlich überschaubare Konzentrationsspanne voraussetzt, bei Personen mit Post-COVID-19-Syndrom unauffällig bleiben kann. Einschränkungen könnten sich erst nach einer gewissen Zeit in geistig anspruchsvollen Tätigkeiten mit hohen kognitiven Anforderungen bemerkbar machen. In diesem Fall könnte es ratsam sein, ergänzend einen Alertness-Test (Teil der neuropsychologischen Untersuchung – siehe Abbildung 3) durchzuführen und diesen Test nach 2 Stunden zu wiederholen.

Bei Auffälligkeiten in der Erstbeurteilung wird eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung empfohlen (siehe Abbildung 3), die Tests zur Gedächtnisleistung, zu den exekutiven Funktionen, zu den visuell-räumlichen Fähigkeiten, zur Wahrnehmung, zur Wachheit und zur Konzentration umfasst.

All diese Untersuchungen sollten von Psychiatern oder spezialisierten Neuropsychologen durchgeführt werden.

Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit gehen häufig mit emotional-affektiven Veränderungen einher (z.B. depressive Störungen, Angstzustände, posttraumatische Belastungsstörung); diese Veränderungen sollte daher ergänzend untersucht werden (siehe Abschnitt Psychiatrie).

3.4.5 Schmerzen

Die Entwicklung chronischer Schmerzen nach einer akuten COVID-19-Erkrankung ist ein häufiges Symptom im Zusammenhang mit dem Post-COVID-19-Syndrom und geht in der Regel mit anderen Beschwerden, insbesondere Fatigue, einher. Die Art der Schmerzen kann Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Brustschmerzen und Nervenschmerzen (Neuralgien) umfassen.

Zugrundeliegende Pathologien

Die pathogenetische Klassifizierung von Schmerzen unterscheidet zwischen organischen, neuropathischen und psychogenen Schmerzen, die alle beim Post-COVID-19-Syndrom beschrieben werden. Die folgende Liste zeigt die verschiedenen Schmerzorte und ihre Ursachen beim Post-COVID-19-Syndrom:

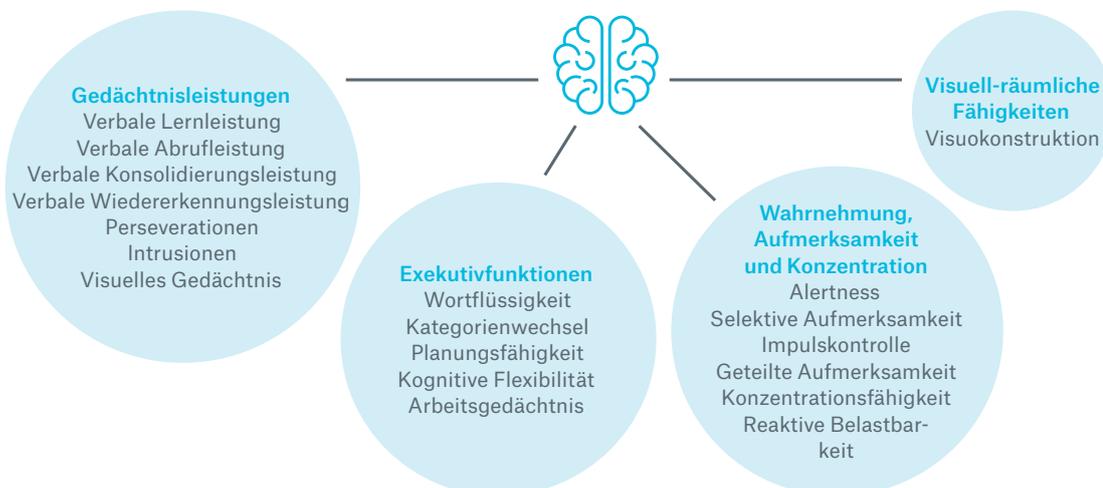
– Kopfschmerzen

- Migräneartiger und/oder Spannungs-Kopfschmerz, neuer täglicher Dauerkopfschmerz
- Sekundär nach COVID-19-assoziierten zerebrovaskulären Erkrankungen

– Muskel- und Gelenkschmerzen

- Nicht-entzündlich und multilokulär (ähnlich der Fibromyalgie); Überschneidungen mit CFS sind möglich
- Polyarthritis, ähnlich der rheumatoiden Arthritis
- Polyarthralgie, ähnlich wie bei Kollagenosen
- Critical illness Myopathie

Abbildung 3: Neuropsychologische Untersuchung



– **Brustschmerzen**

- Kardialer Brustschmerz (verursacht durch Herzerkrankungen, z. B. koronare Herzerkrankung mit koronarer Ischämie)
- Nicht-kardialer Brustschmerz (z. B. gastrointestinal, muskuloskelettal)

– **Neuropathische Schmerzen (Nervenschmerzen)**

- Primäre Neuralgie
- Nervenschmerzen nach COVID-19 im Zusammenhang mit neurologischen Komplikationen

Messmethoden für Schmerzen

Eine ausführliche Anamnese, einschließlich Screening-Fragen zu Depressionen, Schlaflosigkeit, Angststörungen und schmerzbedingten Ängsten, sowie eine gründliche körperliche Untersuchung sind erforderlich. In Abhängigkeit von den Leitsymptomen sollte eine Labordiagnostik durchgeführt werden.

Zur Beurteilung der Symptome und des Schweregrads chronischer Schmerzen wird der Einsatz psychometrischer Selbstauskunftsinstrumente wie des Brief Pain Inventory (Radbruch L et al., 1999) empfohlen. Je nach Lokalisation und Art des Schmerzes sollten spezifische Fragebögen (z. B. New Clinical Fibromyalgia Diagnostic Criteria, Fibromyalgia Survey Questionnaire, Kieler Kopfschmerzkalender, Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire) verwendet werden.

Bei Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung, eine neuropathische Störung, ein Fibromyalgiesyndrom oder bei unklarer Kopfschmerzsymptomatik sollte ein Facharzt für Neurologie, Rheumatologie und/oder Schmerzmedizin hinzugezogen werden.

Schmerzen in der Brust müssen als eigenständige Erkrankung betrachtet werden, da sie in erster Linie eine kardiologische Abklärung erfordern. Eine grundlegende kardiologische Untersuchung (siehe Abschnitt Kardiologie) einschließlich Ruhe-EKG, Echokardiographie sowie hs-Troponin und NT-pro-BNP wird empfohlen. Erst nach Ausschluss relevanter kardiologischer Pathologien sollte eine weitere Diagnostik, z. B. hinsichtlich gastrointestinaler und neuromuskulärer Ursachen, durchgeführt werden.

3.4.6 Verlust von Geruch und Geschmack

Geruchs- und Geschmacksveränderungen bzw. -verluste sind ein faszinierendes, aber häufiges Phänomen bei COVID-19-Patienten. Der Verlust von Geruch und Geschmack betrifft mehr als 40 % aller COVID-19-Patienten (Hopkins C et al., 2021). Aber weniger als 10 % haben auch nach sechs Monaten noch Symptome (Otte MS et al., 2021).

Auch wenn die Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit und die täglichen Aktivitäten in den meisten Berufen vernachlässigbar sind, gibt es andere, wie z. B. Sensorikforscher oder Köche, bei denen ein funktionierender Geruchssinn zwingend erforderlich ist.

Geruchsstörungen können in quantitative und qualitative Geruchsstörungen unterteilt werden: Normosmie bezeichnet eine normale Funktion, Hyposmie eine verminderte Funktion und Anosmie eine sehr deutliche Einschränkung oder einen Verlust des Geruchs. Parosmie beschreibt die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen bei Vorhandensein einer Reizquelle (Koczulla et al, 2021). In der Allgemeinbevölkerung tritt Hyposmie bei etwa 15 % und funktionelle Anosmie bei etwa 4 % auf (Damm M et al., 2019).

Zugrundeliegende Pathologien

– **Neurologische Ursachen:**

Die Pathogenese der COVID-19-Anosmie ist Bestandteil anhaltender Untersuchungen und ist noch nicht vollständig geklärt. Mögliche Mechanismen sind jedoch eine Schädigung des Riechkolbens und/oder eine Entzündung oder Obstruktion der Riechspalte (Han AY et al., 2020).

Messmethoden für Geruchs- und Geschmacksverlust

Hyposmie oder Anosmie sollten durch Untersuchungen der Geruchsfunktion oder der Geruchserkennung objektiviert werden. Düfte werden anhand von standardisierten Tests, z. B. dem Sniffin' Sticks Test (Hummel T et al., 1997) oder dem University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT (Doty RL et al, 1984), identifiziert. Eine genauere Diagnose wird durch die Erhebung einer Geruchsschwelle (z. B. mit Rosenduft-Verdünnungsreihen) und einer Differenzierung von Düften gestellt. Die Tests können durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte oder auch Neurologen durchgeführt werden. Darüber hinaus kann eine Untersuchung des Riechkolbens mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden (Kandemirli SG et al., 2021).

3.4.7 Psychische Symptome

Über psychiatrische und psychosomatische Folgeerscheinungen von COVID-19 wurde bereits vielfach berichtet (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021). Insgesamt ist es eine große Herausforderung – nicht nur für die Versicherungsmedizin –, dass psychische Erkrankungen auf dem Vormarsch sind und durch die aktuelle Pandemie mit so großen sozioökonomischen Auswirkungen sogar noch in größerem Maß zugenommen haben könnten.

Zu den psychischen Symptomen beim Post-COVID-19-Syndrom gehören Fatigue (siehe Abschnitt Fatigue), Depressionen, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS/PTSD), Zwangsstörungen, Somatisierungsstörungen, Anpassungsstörungen, Schlafstörungen, Psychosen und Suizidalität.

Zugrundeliegende Pathologien

– Psychische Ursachen:

Psychische Symptome treten derzeit nicht nur als Folge einer Infektion mit COVID-19 auf, sondern stehen auch im Zusammenhang mit den Belastungen durch die Pandemie sowie mit anhaltenden Einschränkungen und wirtschaftlichen Beeinträchtigungen. Es gibt Hinweise darauf, dass psychische und psychosomatische Vorerkrankungen mit einer höheren Anfälligkeit für das Auftreten von psychischen Symptomen nach einer COVID-19-Infektion verbunden sind. Darüber hinaus legen neuroimmunologische Konzepte nahe, dass Stress zur Verschlechterung und Chronifizierung von Entzündungsprozessen beitragen kann (Peters EMJ et al., 2021).

– Organische Ursachen:

Organische Ursachen psychischer Symptome (wie z. B. manifeste Enzephalitis, Elektrolytstörungen) sollten ausgeschlossen werden.

Messmethoden für psychische Symptome

Die Unterscheidung zwischen psychischen und organischen Ursachen von Post-COVID-19-Symptomen stellt oft eine diagnostische Herausforderung dar. Zahlreiche Symptome lassen sich nicht eindeutig einer einzigen Kategorie zuordnen.

Bei klinischem Verdacht auf psychische oder psychosomatische Symptome im Rahmen eines Post-COVID-19-Syndroms wird ein Screening der psychischen Gesundheit mit geeigneten validierten Screening-Methoden empfohlen (siehe Abschnitt Psychiatrie). Gegebenenfalls sollte eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich einer bestimmten psychiatrischen Diagnose durch einen Psychiater durchgeführt werden.

3.5 Beurteilung nach medizinischen Fachdisziplinen

3.5.1 Pulmonologie

Die pulmonologische Beurteilung basiert auf diesen drei Säulen:

Lungenfunktionstests in Ruhe

Lungenfunktionstests in Ruhe sind nichtinvasive Tests zur Messung des Lungenvolumens, der Lungenkapazität, der Durchflussraten und des Gasaustauschs in der Lunge.

- Die Spirometrie ist ein einfacher, grundlegender Test der Lungenfunktion. Sie kann von Allgemeinärzten angeboten werden und ist der wichtigste diagnostische Test für Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Es ist jedoch zu beachten, dass die Spirometrie nicht in der Lage ist, Veränderungen in den kleinen Atemwegen anzuzeigen, die bei COVID-19 hauptsächlich betroffen sind.

- Daher sollte man die Bodyplethysmographie und Messung der Diffusionskapazität (DLCO) hinzufügen. Parameter von Interesse sind die gesamte Lungenkapazität (TLC) und der spezifische Atemwegwiderstand (sRaw). Diese Parameter können mit der herkömmlichen Spirometrie nicht bestimmt werden. Die Bodyplethysmographie ist zudem weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängig und daher objektiver als die Spirometrie.

- Beide Tests sollten durch eine Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes (arterielle Blutgasanalyse) ergänzt werden.

Lungenfunktionstests unter Belastung

Belastungstests werden bei belastungsabhängigen Symptomen eingesetzt, um die aerobe Kapazität und die Ausdauer zu beurteilen.

- Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ist ein einfacher Test zur Messung der Belastungstoleranz. Er misst die Strecke, die eine Person innerhalb von sechs Minuten auf einer ebenen Fläche gehen kann, die 6-Minuten-Gehstrecke. Der 6MWT ist reproduzierbar, aber unspezifisch, da er von pulmonalen, kardiovaskulären und muskuloskelettalen Beeinträchtigungen beeinflusst wird und ist für die Versichertenpopulation ggf. nicht sensitiv genug.

- Bei der Spiroergometrie wird die umfassende Reaktion des Herz-, Lungen-, Gefäß- und Stoffwechselsystems einer Person auf körperliche Belastung untersucht. Sie wird in der Regel auf einem Fahrradergometer in sitzender oder liegender Position mit einer kontinuierlichen Atemgasanalyse durchgeführt. Meistens erfolgt sie in Kombination mit einer EKG-Überwachung, die einen objektiven Blick auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Mitarbeit des Patienten bei der Untersuchung ermöglicht.

Bildgebung

Medizinische Algorithmen empfehlen, bei Patienten mit Dyspnoe und funktionellen Einschränkungen zunächst eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax durchzuführen. Werden beim Röntgen-Thorax oder bei der oben genannten Lungenfunktionsdiagnostik auffällige Befunde festgestellt, sollte eine Computertomographie (CT) einschließlich CT-Angiografie oder, falls verfügbar, eine Dual Energy CT erwogen werden. Die CT kann strukturelle Veränderungen wie fortschreitende interstitielle Lungenprozesse erfassen. Ein pathologischer Befund könnte eine weitere Diagnostik mittels Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und ggf. einer Biopsie auslösen.

3.5.2 Kardiologie

Zusätzlich zur pulmonologischen Diagnostik sollten alle Patienten, die nach einer akuten COVID-19-Infektion anhaltenden Symptomen mit möglicherweise kardialer Ursache wie Kurzatmigkeit, reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit, Herzklopfen, Brustschmerzen und Fatigue leiden, eine kardiovaskuläre Basisuntersuchung erhalten.

Basisuntersuchung

Die Basisuntersuchung sollte ein Ruhe-EKG, eine Echokardiographie und eine Laboruntersuchung auf NT-pro-BNP (als Parameter für eine Herzinsuffizienz) und high-sensitive (hs) Troponin (als Parameter für eine Herzmuskelschädigung) umfassen. Darüber hinaus wird ein kardiopulmonaler Belastungstest (CPET, z. B. Fahrradergometrie oder Laufbandtest) empfohlen. Mit diesen Untersuchungen sollte es möglich sein, zumindest die schwerwiegendsten kardialen Komplikationen nach COVID-19 auszuschließen.

Weiterführende Diagnostik

Bei pathologischen oder unklaren Befunden in der oben genannten Basisuntersuchung sollten weiterführende kardiologische Untersuchungen eingeleitet werden. Durch ein Kardio-MRT können entzündliche Prozesse und fibrotische Veränderungen, wie sie bei Myokarditis auftreten, ausgeschlossen werden. Wenn typische Symptome vorhanden sind, ist eine Stressechokardiographie und/oder CT-Angiographie ratsam, um eine koronare Herzkrankheit auszuschließen. Da thromboembolische Komplikationen bei COVID-19 häufig sind, sollte bei klinischem Verdacht gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen eine Lungenembolie mittels CT oder anderer Verfahren ausgeschlossen werden.

3.5.3 Neurologie

Das Post-COVID-19-Syndrom kann eine Vielzahl neurologischer Symptome zeigen, einschließlich kognitiver Störungen, Fatigue, reduzierter Leistungsfähigkeit, Schmerzen und Geruchs- und Geschmacksverlust. In diesen Fällen sollte eine neurologische Untersuchung durch einen Neurologen oder, im Falle von Fatigue und kognitiven Defiziten, besser durch einen Neuropsychiater (der sowohl auf Neurologie als auch auf Psychiatrie spezialisiert ist) oder Psychiater durchgeführt werden.

Basisuntersuchung

Die Basisuntersuchung sollte eine neurologische Anamnese und eine gründliche neurologische Untersuchung umfassen, um neurologische Beeinträchtigungen zu erkennen. In den meisten Fällen kann daraufhin eine Verdachtsdiagnose oder vorläufige Diagnose gestellt werden.

Weiterführende Untersuchung

Alle weiterführenden Untersuchungen sollten entsprechend ausgewählt werden, um die Verdachtsdiagnose (die sich aus der Basisuntersuchung ergeben sollte) zu erhärten. Diese weiteren diagnostischen Schritte können Karotis- und transkranieller Ultraschall, Elektroenzephalographie (EEG), Elektromyographie (EMG), zerebrale Bildgebung (CT, MRT), Labortests (z. B. Liquoranalyse) und/oder weitere neuropsychologische Untersuchungen umfassen.

3.5.4 Rheumatologie

Da das Post-COVID-19-Syndrom ähnliche Symptome wie rheumatische Erkrankungen aufweisen kann, sollte bei der Bewertung des Post-COVID-19-Syndroms eine systemische Autoimmunerkrankung oder rheumatische Erkrankung als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden. Vlachoyiannopoulos et al. (2020) berichteten, dass 69% der Patienten mit schwerer akuter COVID-19-Erkrankung positive Autoantikörper-Titer (z. B. antinukleäre Antikörper, Anti-Cardiolipin-Antikörper) aufwiesen.

Basisuntersuchung

Erhöhte Entzündungsmarker und/oder typische Kombinationen von Symptomen, die auf eine rheumatische Erkrankung oder Autoimmunerkrankung hindeuten, sollten durch eine rheumatologische Basisuntersuchung abgeklärt werden. Diese Basisuntersuchung sollte die häufigsten entzündlichen Zytokine (Interleukin 6, Tumornekrosefaktor alpha und löslicher Interleukin-2-Rezeptor) und Autoantikörper (antinukleäre Antikörper, Rheumafaktor, Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid, Anti-Cardiolipin und Kreatinphosphokinase) beinhalten. Obwohl man davon ausgeht, dass es sich bei dem bei COVID-19 gefundenen Autoantikörpermuster um ein reaktives Phänomen handelt (Sapkota HR et al., 2021), wird im Fall von stark positiven Autoantikörpertitern eine weitere Abklärung auf eine autoimmune rheumatische Erkrankung nahegelegt.

Weiterführende Diagnostik

Immer dann, wenn eine Vielzahl von indifferenten Post-COVID-19-Symptomen vorliegt, ist der Rheumatologe wahrscheinlich der beste Experte, um diese Symptome in einen Zusammenhang zu bringen und zwischen unspezifischen Befunden und einer klaren rheumatologischen Diagnose zu unterscheiden. Darüber hinaus ist in der Rheumatologie stets eine gezielte Anamnese zur Herausarbeitung einer Verdachtsdiagnose wichtig, wobei auch Fragebögen wie der Connective Tissue Disease Screening Questionnaire hilfreich sein können. Die weiterführende Diagnostik wie z. B. Bildgebung oder weitere serologische Untersuchungen sollten bei Bedarf von einem Rheumatologen festgelegt werden.

3.5.5 Psychiatrie

Bestehen psychische Symptome und/oder der Verdacht auf eine psychiatrische Grunderkrankung, wird ein Screening darauf empfohlen.

Basisuntersuchung

Für die Basisuntersuchung wird die Verwendung geeigneter validierter Screening-Instrumente (siehe Tabelle 1) empfohlen, darunter Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Screening für Somatoforme Störungen (SOMS) und Impact of Event Scale-Revised (IESR). Eine ausführliche Anamnese zu psychiatrischen Störungen sollte zudem obligatorisch sein.

Weiterführende Untersuchungen

Auf der Grundlage einer ausführlichen Anamnese durch einen Psychiater kann häufig bereits eine bestimmte Diagnose vermutet werden. Die weitere Diagnostik sollte dann gemäß den spezifischen medizinischen Leitlinien der vermuteten

Diagnose durchgeführt werden. In ausgewählten Fällen kann auch eine zusätzliche radiologische Bildgebung (CT, MRT) erforderlich werden, um organische Ursachen der psychischen Symptome auszuschließen. Für die umfassende Beurteilung ist eine Überweisung an ein spezialisiertes psychiatrisches Zentrum angebracht.

Tabelle 1: Liste der empfohlenen Untersuchungen zur Beurteilung des Post-COVID-19-Syndroms. Nach Fachgebiet und zugeordneten Symptomen gegliedert.

Blutuntersuchungen

Blutwerte	Parameter		Normalwert (Konventionell)	Normalwert (SI-Einheiten)
Blutbild, Elektrolyte und Nierenfunktion	Erythrozyten	Frauen	4,3–5,5 Mio/mm ³	4,5–6,0 × 10 ¹² /l
		Männer	4,5–6,0 Mio/mm ³	4,5–6,0 × 10 ¹² /l
	Leukozyten		4.000–11.000/μL	4,0–11 · 10 ⁹ /L
	Hämoglobin	Frauen	12–16 g/dL	7,5–9,9 mmol/L
		Männer	14–18 g/dL	8,7–11,2 mmol/L
	Hämatokrit	Frauen	40–48%	0,40–0,48
		Männer	42–52%	0,42–0,52
	MCV			80–100 fl
	MCH		27–32 pg/Zelle	1,7–2,0 fmol/Zelle
	MCHC		31–35 g/dL	19–22 mmol/L
	Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)		11,9–14,5%	0,119–0,145
	Glukose		70–100 mg/dl	3,9–5,6 mmol/l
	Kalzium		8,5–10,5 mg/dl	2,2–2,6 mmol/l
	Natrium		136–152 mval/l	136–152 mmol/l
	Kalium		3,5–5,0 mEq/l	3,5–5,0 mmol/l
	Chlorid		95–105 mEq/l	95–105 mmol/l
	Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)		3,6–22 mg/dl	0,6–3,6 mmol/L
	Kreatinin	Frauen	0,5–1,0 mg/dL	44–88 μmol/L
		Männer	0,5–1,2 mg/dL	44–106 μmol/L
Urinalyse				
Leberfunktion	ALT (GPT)	Frauen	≤ 35 U/L	≤ 0,60 μkat/L
		Männer	≤ 50 U/L	≤ 0,85 μkat/L
	AST (GOT)	Frauen	≤ 35 U/L	≤ 0,60 μkat/L
		Männer	≤ 50 U/L	≤ 0,85 μkat/L
	Alkalische Phosphatase (ALP)	Frauen	35–104 U/L	0,58–1,74 μkat/L
		Männer	40–129 U/L	0,67–2,15 μkat/L
	GGT	Frauen	≤ 40 U/L	≤ 0,67 U/L
		Männer	≤ 60 U/L	≤ 1,00 U/L
Bilirubin		≤ 1,2 mg/dL	≤ 20,52 μmol/L	
Albumin		3,1–4,3 g/dL	31–43 g/L	
Entzündungswerte	CRP		≤ 5 mg/L	47,6 nmol/L
	Ferritin		13–200 ng/mL	29–449 pmol/L
	Erythrozytensedimentationsrate (ESR)	< 50 Jahre	15–20 mm/h	
≥ 50 Jahre		20–25 mm/h		
Schilddrüsenfunktion	TSH		0,3–3,1 μU/ml	0,3–3,1 mU/l
	fT4		0,8–2,3 ng/dL	10,20–29,4 pmol/L
Vitaminmangel	Vitamin D		40–80 ng/ml	100–200 nmol/L
	Vitamin B12		200–1000 ng/l	147,5–737,8 pmol/L

Organsystem/ Fachdisziplin	Assoziierte Symptome	Basisuntersuchungen	Parameter	Normalwerte
Pulmonologie	Dyspnoe/Kurz- atmigkeit/Atemnot, Husten, Einge- schränkte körperliche Belastbarkeit, Fatigue/Müdigkeit/ Erschöpfung	Bodyplethysmographie	Gesamte Lungenkapazität (TLC) Spezifischer Atemwegs- widerstand (sRaw)	6,0 bis 8,0 L Interpretation durch einen Pulmonologen
		Diffusionskapazität ¹	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)	> 75 % des vorhergesagten Wertes, bis zu 140 %
		Sauerstoffsättigung	Sauerstoffsättigung des Blutes	65–100 mmHg (8,7–13,3 kPa) [Männer: 100–0,33 * Alter +/- 10 mmHg; Frauen: 98–0,32 * Alter +/- 10 mmHg]
Kardiologie	Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe/Kurz- atmigkeit/Atemnot, Husten, Fatigue/ Müdigkeit/ Erschöpfung	EKG		Evaluation durch einen erfahrenen Arzt
		Ergometrie	Maximale Arbeitsbelastung in Watt	Referenzwerte in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und Körpergröße
		Echokardiographie ²	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)	≥ 50 %
			Rechtsventrikuläre Funktion	Interpretation durch einen Kardiologen
Laborparameter	NT-pro-BNP	Frauen: ≤ 150 pg/mL (17,7 pmol/L) Männer: ≤ 100 pg/mL (11,8 pmol/L)		
	High sensitive-Troponin	< 14 ng/L (< 14 mcg/l)		
Rheumatologie	Müdigkeit/ Erschöpfung, Schmerzen, Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit	Fragebogen	Connective Tissue Disease Screening Questionnaire	
			New Clinical Fibromyalgia Diagnostic Criteria	
			Fibromyalgie-Symptomfragebogen	
		Laborparameter	Interleukin 6	< 5 ng/l
			Tumornekrosfaktor (TNF) alpha	< 8,1 ng/ml
			löslicher Interleukin 2-Rezeptor	223–710 U/ml
			Antinukleäre Antikörper (ANA)	< 1:160
			Rheumafaktor (RF)	< 20 IU/ml
			Antikörper gegen antizyklisches citrulliniertes Peptid (ACPA)	< 20 IU/ml
Anti-Cardiolipin-Antikörper (ACA)	< 10 U/ml			
Kreatin-Phosphokinase (CPK)	Frauen: 26–192 U/l Männer: 39–308 U/l			

¹ Leichte Einschränkung: 60–75 %
Mittelgradige Einschränkung: 40–60 %
Schwere Einschränkung: < 40 %

² Leichte Einschränkung: 40–49 %
Mittelgradige Einschränkung: 30–39 %
Schwere Einschränkung: < 30 %

Organsystem/ Fachdisziplin	Assoziierte Symptome	Basisuntersuchungen	Parameter
Neurologie	Allgemein	Fragebogen	Neurobehavioral Symptom Inventory
	Fatigue/Müdigkeit/ Erschöpfung	Fragebogen	Fatigue Severity Scale (FSS)
			Fatigue Skala (FS)
			Fatigue Assessment Scale (FAS)
			Wood Mental Fatigue Inventory (WMFI)
Kognitive Beeinträchtigung	Fragebogen	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	
Schmerzen	Fragebogen	Neuropsychologische Untersuchung ¹	Siehe Abbildung 3
		Verlust von Geruch und Geschmack	Standardisierter Test ²
New Clinical Fibromyalgia Diagnostic Criteria			
Fibromyalgie-Symptomfragebogen			
Kieler Kopfschmerzkalender			
Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN2)			
Psychiatrie	Psychische Beschwerden, Schmerzen, Fatigue/ Müdigkeit/Erschöpfung, Kognitive Beeinträchtigung, Dyspnoe/Kurzatmigkeit/ Atemnot, Husten, Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit	Bei Verdacht auf Angststörung	General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)
		Bei Verdacht auf Depression	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
			Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
		Bei Verdacht auf Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS/PTSD)	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
			PTSD Symptom Scale (PSS)
			Screen for Posttraumatic Stress Symptoms (SPTSS)
		Bei Verdacht auf somatoforme Störung	Bei Verdacht auf somatoforme Störung
Impact of Event Scale-Revised (IESR)			
		Screening für Somatoforme Störungen (SOMS)	

¹ Die neuropsychologische Untersuchung wird durch Psychiater oder Neuropsychologen durchgeführt.

² Die Tests können auch durch einen Hals-Nasen-Ohren- (HNO-) Arzt durchgeführt werden.

4 Diskussion

Aufgrund der derzeit relativ weit gefassten Definition des Post-COVID-19-Syndroms kann eine Vielzahl von Symptomen mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht werden. Sowohl klinisch spezifische organbezogene Manifestationen als auch unspezifische Symptome, die nicht einem bestimmten Organ oder einer bestimmten Krankheit zugeordnet werden können, fallen unter diese aktuelle Definition. Da in der Literatur mehr als 200 Symptome des Post-COVID-19-Syndroms beschrieben sind, müssen wir darauf hinweisen, dass unsere Empfehlungen nur die wichtigsten Symptome abdecken können. Wir haben uns auf die Symptome konzentriert, die die größten Auswirkungen auf die Risiko- und Leistungsprüfung im Lebens- und Krankenversicherungsgeschäft haben könnten.

Die meisten Patienten mit einem Post-COVID-19-Syndrom zeigen eine Kombination mehrerer Symptome, die miteinander verbunden sind bzw. sich gegenseitig bedingen. Unser Ansatz behandelt die Symptome getrennt in verschiedenen Abschnitten, um eine gewisse Übersichtlichkeit zu bieten und unsere Empfehlungen leichter zu handhaben. Wir empfehlen, sich auf Leitsymptome zu konzentrieren, die vermutlich den größten Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit haben.

Es liegt auf der Hand, dass einige Post-COVID-19-Symptome durch einfache Tests objektiviert werden können, während andere entweder umfangreiche Untersuchungen erfordern oder einfach nicht objektivierbar sein werden. Für die Abklärung empfehlen wir daher ein schrittweises Vorgehen mit standardisierten Basisuntersuchungen und bei Bedarf weiterführenden Untersuchungen oder spezifischen Begutachtungen. Das Problem der Objektivierbarkeit kennen wir auch von anderen Erkrankungen, welches die Risiko- und Leistungsprüfung in diesen Fällen erschwert. Allerdings scheint das Krankheitsbild Post-COVID-19-Syndrom noch komplexer zu sein, da meist eine bestimmte Kombination von unterschiedlichen Symptomen vorliegt, die zunächst der jeweiligen medizinischen Fachdisziplin zugeordnet werden müssen. Wir glauben, dass weniger objektivierbare Symptome aus anderen Bereichen oder Organsystemen besser verstanden werden, sobald bereits gewisse organische Befunde objektiviert werden konnten. Für Personen mit einem Post-COVID-19-Syndrom, die ausschließlich weniger gut objektivierbare Symptome berichten, bleibt es in der Risiko- und Leistungsprüfung eine ähnliche Herausforderung wie bei anderen Krankheitsbildern mit unspezifischen Symptomen und geringer Objektivierbarkeit. Wie die WHO bestätigt hat, bleibt das Post-COVID-19-Syndrom eine Ausschlussdiagnose, und alle Differentialdiagnosen sollten im Rahmen einer angemessenen, Leitliniengeführten medizinischen Untersuchung abgeklärt werden.

Es ist bemerkenswert, dass bei COVID-19 ein klarer Schwerpunkt der Forschung auf der postviralen Phase einer Infektionskrankheit liegt. Der Wissensstand wächst kontinuierlich an, ist aber immer noch begrenzt. Dies ist zum Teil auf die bis vor wenigen Monaten bestehenden abweichenden Definitionen für Long-COVID/Post-COVID-19-Syndrom zurückzuführen. Es ist wahrscheinlich, dass die Forschung in den nächsten Monaten bis Jahren neue Erkenntnisse über postvirale Erkrankungen zutage fördern wird. Diese Erkenntnisse werden unser Verständ-

nis dafür verbessern, wie sich ein postviraler Zustand entwickelt und welche Symptome eindeutig mit dem pathologischen Prozess und nicht mit den Umweltfaktoren zusammenhängen, die derzeit bei dieser Pandemie ebenso eine Rolle spielen.

Die meisten Symptome beim Post-COVID-19-Syndrom neigen dazu, zu fluktuieren und im Laufe der Zeit abzunehmen, was zweifelsohne die Entscheidungen in der Risiko- und Leistungsprüfung beeinflussen wird. Langfristige Nachbeobachtungsdaten von großen Studienkohorten mit Post-COVID-19-Syndrom über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten nach der akuten Infektion sind noch immer begrenzt, und wir müssen weitere Ergebnisse aus der Forschung und der realen Erfahrung aus der Risiko- und Leistungsprüfung abwarten. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die Durchführung einer regelmäßigen Neubewertung, insbesondere im Hinblick auf eine Reaktivierung, empfohlen wird.

Unsere Empfehlungen sollen dazu dienen, die Beurteilung des Post-COVID-19-Syndroms aus versicherungsmedizinischer Sicht zu erleichtern. Wir konzentrieren uns auf die häufigsten Symptome, die das Potenzial haben, die größte alltägliche Einschränkung mit sich zu bringen, und bieten einen schrittweisen Ansatz, der es den Kollegen in der Risiko- und Leistungsprüfung ermöglichen soll, diese Erkrankung besser zu verstehen und adäquate Daten für eine fundierte Entscheidungsfindung zu sammeln.

Ansprechpartner

Dr. Christiane Suchy
Medical Consultant
Medical Research and Development
Telefon: +49 89 38 91-29 09
csuchy@munichre.com



Steven Wiseman
Senior Medical Consultant
Medical Research and Development
Telefon: +49 89 38 91-57 10
swiseman@munichre.com



PD Dr. Mathias Orban
Medical Consultant
Medical Research and Development
Telefon: +49 89 38 91-20 65
morban@munichre.com



Dr. Alban Senn
Chief Medical Officer
Medical Research and Development
Telefon: +49 89 38 91-93 27
asenn@munichre.com



5 Referenzen

- Bested AC, Marshall LM. *Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians*. Rev Environ Health 2015;30(4):223-49.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F et al. *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID19*. JAMA 2020; 324: 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- Centers for Disease Control and Prevention, COVID 19: *Assessment and Testing - Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance*. June 14, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-assessment-testing.html#print>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. *Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic*. Lancet. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634250; PMCID: PMC8500697.
- Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, et al. *Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study*. Crit Care. 2010;14:R6
- Damm M, Schmitl L, Müller CA et al. *Diagnostik und Therapie von Riechstörungen*. HNO 2019; 67: 274-281.
- Doty RL, Shaman P, Dann M. *Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function*. Physiol Behav 1984; 32: 489-502.
- Gaber T. *Assessment and management of post-COVID fatigue*. Progr Neurol Psych, 25:1, 36-39, 2021. <https://doi.org/10.1002/pnp.698>
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC et al. *Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2*. bioRxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.11.03.367391
- Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM et al. *Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?* ERJ open research 2020; 6.
- Halpin S, O'Connor R, Sivan M. *Long COVID and chronic COVID syndromes*. J Med Virol 2021; 93: 1242-1243. DOI: 10.1002/jmv.26587
- Hampshire A et al. *Cognitive deficits in people who recovered from COVID-19*. EClinicalMedicine 39 (2021) 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
- Han AY, Mukdad L, Long JL, et al. *Anosmia in COVID-19: mechanisms and significance*. Chem Senses 2020.
- Han X, Fan Y, Alwalid O et al. *Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID19 pneumonia*. Radiology 2021; 299: E177-E186.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection*. N Engl J Med 2020;382(23):2268-70
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. *Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study*. BMJ 2006;333(7568):575.
- Hopkins C, Surda P, Vaira LA et al. *Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic*. Rhinology 2021; 59: 26-31. DOI: 10.4193/Rhin20.544
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. Lancet 2021; 397: 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al. *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses 1997; 22: 39-52.
- Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D et al. *Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia*. Academic Radiology 2021; 28: 28-35.
- Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U et al. *S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, 2021*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med 2021; 27: 601-615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Natelson BH, Lin J-MS, Lange G, et al. *The effect of comorbid medical and psychiatric diagnoses on chronic fatigue syndrome*. Ann Med 2019;51(7-8):371-8.
- Otte MS, Bork ML, Zimmermann PH et al. *Persisting olfactory dysfunction improves in patients 6 months after COVID-19 disease*. Acta Otolaryngol 2021; 1-4. DOI: 10.1080/00016489.2021.1905178
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15;185(4):435-52.
- Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. *The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings*. Brain 2020.
- Peters EMJ, Schedlowski M, Watzl C 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. DOI: 10.1055/a1322-3205
- Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. *Cognitive and Emotional Disturbances Due to COVID-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting*. Front Neurol. 2021 May 17;12:643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646. PMID: 34079511; PMCID: PMC8165252.
- Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, Lehmann KA, Cleeland CS. *Validation of the German version of the Brief Pain Inventory*. J Pain Symptom Manage. 1999 Sep;18(3):180-7. doi: 10.1016/s0885-3924(99)00064-0. PMID: 10517039.
- Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM 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: 100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
- Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR et al. *Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors*. Brain Sci 2020; 10. DOI: 10.3390/brainsci10121012
- Sapkota HR, Nune A. *Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review*. Clin Rheumatol. 2022 Feb;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34845562; PMCID: PMC8629735.

Seeßle J et al. *Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study*. Clin Infect Dis. 2021 Jul 5:ciab611

Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. *Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review*. Pulmonology. 2021 Nov-Dec;27(6):518-528. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.06.005. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34284976; PMCID: PMC8221906

Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A et al. *Cardiopulmonary recovery after COVID-19 – an observational prospective multi-center trial*. Eur Respir J 2020. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020

Stussman B, Williams A, Snow J et al. *Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Front Neurol 2020; 11: 1025. DOI: 10.3389/fneur.2020.01025

Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al. *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study*. Lancet Psychiatry 2020.

Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, Tzioufas AG. *Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19*. Ann Rheum Dis. 2020 Dec;79(12):1661-1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32581086.

WHO, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

Wong AW, Shah AS, Johnston JC et al. *Patient-reported outcome measures after COVID19: a prospective cohort study*. European Respiratory Journal 2020; 56.

Yancey JR, Thomas SM. *Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician 2012;86(8):741-6.