

Wissenschaftliche Bewertung von Methoden für den Nachweis von „Post-/Long-COVID-Syndromen“ und ihrer Überlappung mit „ME/CFS“

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung“ (DGNB)

Erbguth, F., Tegenthoff, M., Böwering-Möllenkamp, C., Schain, H., Hansen, C., Widder, B.

Bei der Bewertung und beim Nachweis subjektiver BeschwerdekompONENTEN des Post-/Long-COVID-Syndroms (im Folgenden abgekürzt als PCS) und seiner Überlappung mit der Konstellation eines mit Muskelschmerzen einhergehenden entzündlichen Prozesses des Zentralnervensystems (myalgische Enzephalomyelitis) in Kombination mit einem Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS) wird in ärztlichen Bestätigungen und Gutachten teilweise auf diagnostische Verfahren Bezug genommen, die als objektivierender Beleg für das Vorliegen der Beschwerden in einem kausalen Zusammenhang mit einer vorausgegangenen SARS-CoV-2-Infektion dienen sollen. Dies gilt auch für Fatigue-betonte sogenannte „Post-Vac“-Syndrome als Impfschäden. Viele diesbezügliche Verfahren sind jedoch nicht ausreichend wissenschaftlich validiert, womit ihnen keine beweisende Bedeutung im Zusammenhang mit einem PCS zukommt.

Die vorliegende Stellungnahme stellt in interdisziplinärer Erarbeitung den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu den hierbei am häufigsten genannten Verfahren dar. Sie berührt ausdrücklich nicht die Diagnostik von spezifischen z.B. neurologischen Komplikationen nach SARS-CoV-2-Infektionen wie etwa Enzephalopathien, Guillain-Barré-Syndromen, zerebralen arteriellen oder venösen Thrombosen bzw. Gefäßverschlüssen. Hier ist die erkrankungsspezifische Diagnostik anzuwenden. Weiterhin wird auf die DGUV-Empfehlung für die Begutachtung von Post Covid verwiesen (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, DGUV, 2025).

1. Herz-/Kreislaufparameter

1.1 Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom (PoTS)

Als Posturales (orthostatisches) Tachykardie-Syndrom (PoTS) werden orthostatische Beschwerden bezeichnet, bei denen im Rahmen eines Stehversuchs (Schellong-Test, NASA Lean Test, Kipptisch-Untersuchung) über 10 Minuten nach vorherigem Liegen die Herzfrequenz um mehr als 30 Schläge zunimmt oder auf >120 Schläge/min ansteigt, während der Blutdruck im Wesentlichen unverändert bleibt. Als verursachend gilt die mangelnde Vasokonstriktion des peripheren Gefäßsystems bei orthostatischer Exposition, was durch einen exzessiven Herzfrequenzanstieg kompensiert wird (Grubb & Klingenheben 2000).

Das Krankheitsbild ist heterogen und findet sich bei 0,2-1 % der Allgemeinbevölkerung, vor allem bei jungen Frauen (Vernino et al. 2021). Es kann beim Vorliegen autonomer Neuropathien (Small-Fiber-Neuropathie) auftreten (Benarroch, 2012), kann aber auch Folge einer körperlichen Dekonditionierung sein z. B. nach längerer Immobilisation (Joyner & Masuki 2008; Parsaik et al. 2012). Im Zusammenhang

mit COVID-19-Erkrankungen wird zum Teil eine autoimmun verursachte Störung von Hirnstammfunktionen vermutet (Ormiston et al. 2022). Dafür gibt es jedoch keine Belege.

Es gibt auch Einschätzungen, die funktionelle psychische Verursachungskomponenten beim PoTS sehen (Goldstein et al. 2022). Ausgangspunkt für solche Überlegungen sind u.a. Beobachtungen aus einer Studie, wonach PoTS-Betroffene aufgrund einer Angstkonditionierung bereits vor der Einnahme einer aufrechten Position eine antizipatorische Tachykardie entwickelten (Norcliffe-Kaufmann et al. 2022).

Fazit 1.1: Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und einem PoTS kann in Frage kommen (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2025), wenn

- (1) das PoTS diagnostisch gesichert und dokumentiert ist (Schellong-Test, NASA Lean Test, Kipptisch-Untersuchung) und neu nach der Infektion aufgetreten ist – **und**
- (2) eine neu nach der COVID-19-Erkrankung aufgetretene Neuropathie (v.a. mit Small Fiber-Beteiligung oder alleiniger Small Fiber-Neuropathie) nachweisbar ist – **und**
- (3) zuvor keine autonomen Störungen bestanden haben.

1.2 Herzratenvariabilität (HRV)

Die HRV ist die Veränderung der Intervalle zwischen aufeinander folgenden regulären Herzschlägen. Das Ausmaß der HRV ist ein Indikator für die Anpassungsfähigkeit der Herzaktionen in unterschiedlichen körperlichen und mentalen Situationen und spiegelt damit einen Aspekt der autonomen Herz-/Kreislauffunktion wider. Erniedrigungen der HRV sind Ausdruck einer vermehrten Anspannung der autonomen Steuerung des Herzschlags und finden sich sowohl bei körperlichen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Bluthochdruck) als auch bei mentaler Stressbelastung (Tiwari et al. 2021). Eine erniedrigte HRV gilt als Indikator für eine erhöhte Stressempfindlichkeit bzw. erniedrigte Stressresilienz – u.a. im Gesundheitswesen und im Sport (Krieger et al. 2024, Aubert et al. 2003).

In Kollektiven von PCS-Betroffenen fanden sich hohe Raten (20-50%) an Personen, bei denen eine erniedrigte HRV festgestellt wurde (Ferreira et al. 2024, Haischer et al. 2024). Damit wurde eine erniedrigte HRV als autonomes Phänomen nach einer COVID-19-Erkrankung vermutet. Auch beim sog. ME/CFS-Syndrom wurden die Symptome mit einer erniedrigten HRV in Verbindung gebracht (Escorihuela et al. 2020).

Zwar können die Beschwerden und Symptome bei einem PCS mit einer erniedrigten HRV einhergehen. Aufgrund der heterogenen, multifaktoriellen und sehr volatilen Generierung der HRV erlaubt eine erniedrigte HRV allein – unabhängig von ihrer organischen oder psychischen Genese – jedoch keine Aussagen zur Kausalität mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2-Infektion.

Fazit 1.2: Der Befund einer erniedrigten Herzratenvariabilität allein ohne Nachweis einer COVID-19-bedingten kardialen Schädigung ist nicht geeignet,

- (1) das Vorliegen einer PCS-Konstellation zu belegen bzw. zu beweisen – und
- (2) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen.

2. Magen-Darm-Dysfunktion („Leaky Gut Syndrom“)

Nicht selten wird eine dysfunktionale Darm-Symptomatik im Sinne eines sogenannten „Leaky-Gut-Syndroms“ als „typisches“ Begleitgeschehen unspezifischer neuropsychiatrischer Beschwerden eines PCS ins Feld geführt und als beweisend für ein pathologisches biologisches systemisches Geschehen angesehen. Das Leaky-Gut-Syndrom ist eine Erkrankung, die in der Laienliteratur und der „alternativen Medizin“ verbreitet ist, obwohl es derzeit wissenschaftlich nicht als valide medizinische Diagnose anerkannt ist (Lacy et al. 2024).

Der vermeintlichen Diagnose liegt die Vorstellung zugrunde, dass die Darmwand eine Art Leckage (= leaky) und damit eine erhöhte Durchlässigkeit aufweisen würde, durch die toxische Stoffe im Darm in den Blutkreislauf geraten könnten und dort im ganzen Körper Störungen bewirken. Dem Leaky-Gut-Syndrom werden zahlreiche gastrointestinale und andere Symptome zugeschrieben, darunter Durchfall, Blähungen, Blähungen, Bauchschmerzen und dyspeptische Symptome wie frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit und Völlegefühl. Aber auch zahlreiche andere Beschwerden und Symptome werden als durch die „Leckage“ verursacht unterstellt. Es gibt jedoch keinen validierten Test um diese Diagnose zu stellen.

Es existieren vielzählige Mythen über die Ätiologie, Diagnose und Behandlung des Leaky-Gut-Syndroms, die zum Teil alarmierenden Charakter haben und häufig zu teuren, wissenschaftlich nicht haltbaren Diagnostikmaßnahmen und Behandlungen führen. In entsprechenden Foren im Internet werden dazu umfangreich pseudowissenschaftliche Theorien mit eindrucksvoller Terminologie geliefert: danach solle das Spike-Protein, das bei der Infektion oder bei COVID-mRNA-Impfungen zur Anregung des Immunsystems „zusammengebaut“ wird, die Darmbarriere stören. Man würde – so die wissenschaftlich nicht nachvollziehbare Annahme – dieses Syndrom „oft“ bei Patienten mit PCS oder Post-Vac finden. Fast schon erwartungsgemäß werden hierzu kommerziell erhältliche „Stuhltests“ propagiert, mit denen das Leaky-gut-Syndrom diagnostiziert werden könne.

Fazit 2: Beim Befund eines „Leaky-Gut-Syndroms“ handelt es sich nicht um eine wissenschaftlich charakterisierte Krankheitsentität. Insofern ist die Behauptung eines solchen Syndroms nicht geeignet, (1) das Vorliegen eines PCS mit entsprechenden Beschwerden zu belegen bzw. zu beweisen – und (2) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen.

3. Biomarker

3.1 Laborparameter

Laborparameter können Dysfunktionen einzelner Organe belegen, die als Folgeerkrankungen einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten können. Für die möglichen unspezifischen Infektionsfolgen auf neuropsychiatrischem Fachgebiet existiert jedoch bis heute kein Laborparameter, der eine ausreichende Spezifität aufweisen würde, um das Vorliegen eines PCS zu beweisen. Ebenso wenig lassen sich mit Hilfe von Laborparametern Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden/Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung treffen. Teilweise werden unterschiedlichste „spezielle“ Laborwerte außerhalb der wissenschaftlich belegten Parameter verwendet (z.B. Kynurenin im Tryptophan-Stoffwechsel), um eine biologische „Organdysfunktion“ bzw. „Organstress“ zu belegen (Bizjak et al. 2022; Kucukkarapinar et al. 2022). Eine Aussagekraft im Zusammenhang mit

einem PCS kommt solchen Laborparametern nicht zu. Auch in der S1-Leitlinie „Long-/Post-COVID“ wird konstatiert, dass die Diagnose von PCS bislang nicht durch ein Panel an Laborwerten diagnostiziert bzw. objektiviert werden könne (Koczulla et al. 2025).

Fazit 3.1: Es existiert kein spezifischer Laborparameter für geltend gemachte neuropsychiatrische Beschwerden / Symptome im Gefolge einer SARS-CoV-2-Infektion. Die entsprechenden Ergebnisse der unterschiedlichen Laborparameter sind nicht geeignet,

(1) das Vorliegen eines PCS zu belegen bzw. zu beweisen – und

(1) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen

3.2 Mikronährstoff-Mangel

Die Diagnostik einer vermeintlichen „Mikronährstoff-Unterversorgung“ (z. B. Vitamin D, B12, Eisen, Zink, Selen, Vollblutmineralstoffe, B-Vitamin-Bioaktivitätsteste, Fettsäurestatus, intrazelluläres Glutathion, Coenzym Q10) ist nach heutigem Wissensstand nicht als diagnostischer biologischer Marker für ein PCS geeignet. Solche Konstellationen sind multikausal und oft bidirektionaler Natur (z.B. Vitamin-D-Mangel als Folge geringerer Aktivität im Freien durch ein PCS) (di Filippo et al. 2023).

Fazit 3.2: Die Befunde für die Konzentrationen unterschiedlicher Mikronährstoffe bzw. für hierdurch bedingte Mangelerscheinungen sind nicht geeignet

(1) das Vorliegen eines PCS zu belegen bzw. zu beweisen – und

(1) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen

3.3 Immunologische Biomarker

Immer wieder wurden in der Subgruppe der PCS-Betroffenen einzelne immunologische Biomarker bzw. Muster („fingerprints“) beschrieben. Unbeantwortet bleibt indes die Frage, welche spezifische Rolle sie bei der Entwicklung des PCS spielen. Dies gilt auch für den Nachweis von **antineuronalen Antikörpern** im Liquor bei der Hälfte der PCS-Betroffenen, die jedoch eine ausgeprägte Altersabhängigkeit aufwiesen (Franke et al. 2023) oder serologische immunologische Befunde, die sowohl Zeichen der Immunstimulation als auch -suppression zeigten (Augustin et al. 2023). Auch eine große Kohortenstudie mit fast 4.000 Personen konnte keinerlei Zusammenhänge zwischen dem Antikörper-Status und dem Ausmaß eines PCS finden (Binswanger et al. 2024). Messungen der Neurofilament-Leichtketten als sensibler Marker einer möglichen Neurodestruktion erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse und haben keine ausreichende Spezifität für den biologischen Nachweis eines PCS (Comeau et al. 2023).

Agonistische Autoantikörper (insbesondere gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wie β -adrenerge oder muskarinische Rezeptoren) werden in der wissenschaftlichen Literatur als möglicher pathophysiologischer Mechanismus bei Subgruppen von PCS-Betroffenen diskutiert, insbesondere im Zusammenhang mit autonomer Dysfunktion, vaskulären Regulationsstörungen und neurokognitiven Symptomen (Hofmann et al. 2025; Schmitz et al. 2025; Wilhelm et al. 2025). Die bislang vorliegenden Daten beruhen jedoch überwiegend auf Assoziationsstudien mit heterogenen Kollektiven, variabler Methodik und begrenzter Kontrolle möglicher Störfaktoren.

Solche Autoantikörper sind zudem nicht spezifisch für ein PCS, da sie auch bei anderen postinfektiösen, autonomen oder autoimmunen Erkrankungen sowie teilweise nach SARS-CoV-2-Infektion ohne persistierende Symptomatik – d.h. Genesenen – nachweisbar sind. Zudem bestehen methodische Einschränkungen bei der Messung der funktionellen („autoagonistischen“) Aktivität dieser Antikörper, da häufig einfache Bindungsassays ohne gesicherte Funktionsaussage verwendet werden. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft eignen sich autoagonistische Autoantikörper daher nicht als spezifische Biomarker zum Nachweis oder zur Beweisführung eines PCS im Einzelfall, sondern allenfalls als hypothesengenerierende Befunde im Rahmen der Forschung oder der phänotypischen Subgruppenanalyse (Bodansky et al. 2023).

Fazit 3.3.: Der Nachweis unterschiedlicher Antikörper v.a. agonistischer Autoantikörper (G-Protein-Rezeptor Autoantikörper) ist auf Grund ihrer mangelnden Spezifität derzeit nicht geeignet

(1) das Vorliegen eines PCS im Einzelfall zu belegen bzw. zu beweisen – und

(2) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen

4. Testung der motorischen Fatigability

4.1 Handkraftmessungen

Im Rahmen der Diagnostik einer möglichen „motorischen Fatigability“ mit Störungen der Bewegungskoordination oder -verlangsamung bzw. einer muskulären Schwäche werden Handkraftmessungen mit sogenannten Dynamometern als „objektive“ Parameter für Defizite im Sinne der motorischen Fatigue vorgeschlagen und durchgeführt. Es ist jedoch seit vielen Jahren allgemein bekannt, dass die Entfaltung der Handgriffkraft stark abhängig von der individuellen Anstrengungsbereitschaft ist (Erb 1932). Zudem sind die Ergebnisse auch intraindividuell sehr variabel (Weich et al. 2022, Popkirov 2025). Demnach sind Handkraftmessungen nicht geeignet, als „objektive“ Kraftmessungen eine motorische Fatigue oder Fatigability zu belegen.

Fazit 4.1: Handkraftmessungen allein sind nicht geeignet, eine motorische Fatigue oder Fatigability nachzuweisen.

4.2 Muskeltests / EMG-Verfahren¹

Nadel-Elektromyographien (EMG) werden eingesetzt, um in der klinischen Diagnostik myogene und neurogene Innervationsstörungen zu erkennen und von Normalbefunden zu differenzieren. Hierfür gelten die generellen Erkenntnisse über die Zuverlässigkeit der Elektroneuro- und -myographie und deren Bedeutung für die Begutachtung (Buchner & Ferbert 2022).

Sogenannte **Oberflächen-EMG-Ableitungen** mit Einsatz von Klebeelektroden (surface EMG, sEMG), liefern hingegen weder verlässliche Informationen über pathologische Spontanaktivität, über das

¹ Unter Mitwirkung von Prof. Dr. Wilhelm Schulte-Mattler, Universität Regensburg.

Rekrutierungsverhalten noch über die Anzahl oder den Zustand motorischer Einheiten. Im sEMG bildet sich eine dem Muskeleinsatz proportionale elektrische Spannung ab, deren Amplitude mit der Innervationsstärke korreliert. Dabei kann nicht unterschieden werden, inwieweit ein verminderter Amplitudenaufbau im sEMG-Signal willkürlich (z.B. durch schmerzbedingte oder absichtlich verminderte Muskelanspannung) verursacht wurde oder durch Muskelverschmächigung bei Trainingsmangel bedingt ist oder auf pathologischen Zuständen im Nervensystem beruht. Verliert ein sEMG-Signal im Untersuchungszeitraum an Intensität, ist somit kein Rückschluss auf den Gesundheitszustand möglich.

Im bislang in der wissenschaftlichen Literatur berichteten Einsatz des sEMG bei Fatigue-Betroffenen und bei PCS-Fragestellungen ließ sich zwar gehäuft eine verminderte Muskelinnervation veranschaulichen, aber keine darüber hinaus gehenden Informationen etwa zur Herkunft der Veränderungen und insbesondere zur Abgrenzung gegen funktionelle oder intendierte Minderinnervation. Ob in Zukunft nicht-lineare Analyseverfahren (zur Entropiebestimmung) zusätzliche Klärung ergeben werden, bleibt abzuwarten (Rampchini et al. 2020).

Selbst für komplexe sEMG-Verfahren zur Messung der Muskelfaserleitgeschwindigkeit, die als Maß u.a. der Muskelfaserdicke gilt, scheint ein einfaches Muskeltraining die Messwerte zu verbessern und umgekehrt Bewegungsmangel die Geschwindigkeiten zu reduzieren (Bazzucchi et al. 2015). So ließen sich mit dieser Oberflächen-EMG-Methode zwischen Gesunden und Patienten mit PCS keine verwertbaren Unterschiede abbilden (Kouyoumdjian et al. 2025). Ebenfalls im spekulativen Bereich, d.h. abseits wissenschaftlich angesehener Publikationen, sind Techniken zu bewerten, die zur Kohärenzmessung und Bestimmung gewisser Phänomene von Mikrovibrationen dienen sollen.

Fazit 4.2: Es liegen keine wissenschaftlichen Belege für eine sinnvolle diagnostische Rolle des Oberflächen-EMG (sEMG) zur Objektivierung einer motorischen Fatigue bei PCS und ME/CFS vor. Gleiches gilt für konventionelle Standarduntersuchungen mittels Nadel-EMG. Derartige Verfahren sind daher nicht geeignet, eine motorische Fatigue oder Fatigability nachzuweisen.

5. Laktat und Sauerstoffsättigung²

5.1 Serum-Laktat und Laktatdehydrogenase

Die klinisch verbreitete Bestimmung des Serum-Laktatwerts dient als Indikator für eine anaerobe Stoffwechsellage, also einen Zustand, in dem die Energiegewinnung vermehrt ohne ausreichend Sauerstoff abläuft (Brooks 2018). Klinisch wird die Laktat-Messung zur Überwachung von Therapieeffekten bei schwerer Krankheit, wie z.B. Sepsis, zur Beurteilung der Prognose und zur frühen Erkennung schwerwiegender Komplikationen wie Hypoxie, Schock oder Ischämie eingesetzt (Pino und Singh 2021). Bei akutem COVID-19-Infektionsgeschehen können erhöhte Laktatwerte auftreten, meist als Ausdruck einer Gewebshypoxie, metabolischen Dysregulation oder sekundärer Komplikationen wie Sepsis und Multiorganbelastung (Carpenè et al. 2022).

In den Sportwissenschaften helfen Laktatwerte, die individuelle Belastungsintensität und den anaeroben Schwellenwert zu bestimmen. Bei steigender körperlicher Beanspruchung nimmt die Laktatproduktion im

² Federführend bearbeitet von Prof. Dr. Julia Krabbe, Dr. Eike Marek und Prof. Dr. Thomas Brüning, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum

Blut zu, sobald der Körper vom aeroben in den anaeroben Stoffwechsel umschaltet (Roecker 2013; Brooks 2018).

Die Datenlage zur Verwendung von Laktatwerten bei PCS beruht vorwiegend auf Fallserien und retrospektiven Studien. Einige Arbeiten berichten, dass PCS-Betroffene in Ruhe und bei geringer Belastung im Mittel signifikant höhere Laktatwerte oder -verhältnisse aufwiesen als die Kontrollgruppen (Prasannan et al. 2022; Stavrou et al. 2023; Boer et al. 2022; Berezhnoy et al. 2023; López-Hernández et al. 2023). Ursächlich nehmen hier manche Autorinnen und Autoren eine mitochondriale Dysfunktion mit postexertioneller Malaise (PEM) an (Haunhorst et al. 2025; Ghali et al. 2019). Andere Studien zeigten jedoch keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne PCS (Ülker Ekşi et al. 2025). Teilweise wurden sogar niedrigere Laktatspiegel im Gruppenvergleich beschrieben (Guntur et al. 2022). Des Weiteren wurde über Abhängigkeiten von muskelstoffwechsel-bezogenen Genotypen (Lizcano-Álvarez et al. 2024) berichtet.

Für die Laktatdehydrogenase (LDH), einem unspezifischen Marker für Zellschäden, z.B. im Rahmen von Verletzungen, Entzündungen oder Organerkrankungen, liegen Studien sowohl mit erhöhten Werten (Udeh et al. 2023; Clemente et al. 2022) als auch Werte ohne Unterschied zu Kontrollgruppen ohne PCS vor (Maamar et al. 2022). Teilweise scheinen die LDH-Werte mit Langzeitfolgen wie fibrotischen Lungenveränderungen assoziiert zu sein (Durak et al. 2025; Yüksel et al. 2024). Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse und 8 Studien erbrachte signifikant höhere LDH-Werte bei Erkrankten mit PCS, jedoch mit hoher Studienheterogenität ($I^2 = 80\%$) (Yong et al. 2023).

Damit fehlen insgesamt große und qualitativ hochwertige Studien. Die Literaturlage ist auch deshalb nicht eindeutig, weil eine allgemeingültige PCS-Definition fehlt. Beispielsweise berichten manche Studien eher frühe pathologische Befunde bei Betroffenen 2-3 Monate nach deren akuter COVID-19-Erkrankung (Othman Qadir et al. 2023), oder es fehlen Informationen über das Ausmaß der akuten Erkrankung, sodass keine Differenzierung zwischen Spätfolgen der Akuterkrankung und dem Krankheitsbild des PCS möglich ist.

Der Laktat- und LDH-Wert allein reichen nach der aktuellen Studienlage nicht aus, um ein PCS zu diagnostizieren, da bei vielen anderen Erkrankungen mit Fatigue oder im Rahmen schlechter Kondition bzw. Dekonditionierung eine unspezifische Erhöhung oder eine veränderte Laktatkinetik beschrieben ist. Die Laktatmessung ist daher lediglich ein ergänzendes objektives Kriterium für die Beurteilung der metabolischen Belastbarkeit und kann zur Therapie- und Belastungssteuerung genutzt werden, nicht jedoch als spezifisches diagnostisches Mittel zur Identifizierung eines PCS. Für eine spezifische Diagnostik bedarf es weiterer Forschung mit größeren, prospektiven Studien und einem besseren Verständnis der metabolischen Besonderheiten.

Fazit 5.1: Die Bestimmung des Serumlaktatwertes oder der Laktatdehydrogenase ist aufgrund der aktuellen Studienlage aktuell nicht als spezifisches Diagnostikum zum Nachweis eines PCS geeignet.

5.2 Sauerstoffsättigung des Blutes

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Blutes (SpO_2) stellt eine einfache Methode zur nichtinvasiven Beurteilung der Effektivität der Atmung in Bezug auf den Sauerstofftransport aus der Lunge ins Blut dar. Erniedrigte Werte weisen auf eine Hypoxie hin und unterstützen die Identifikation, Überwachung und Therapiesteuerung von pulmonalen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Gottlieb et al. 2022).

Bei der Klärung eines möglichen PCS wird die SpO_2 -Messung als Basisuntersuchung empfohlen, da viele Betroffene unter persistierenden pulmonalen Einschränkungen mit Belastungsinsuffizienz leiden und

episodisch niedrige SpO₂-Werte aufweisen können (Koczulla et al. 2025; AWMF-S1-Leitlinie Long/ Post-COVID). Die Datenlage zur Sensitivität und Spezifität der SpO₂-Messung bei PCS ist jedoch begrenzt. Die Messung ist vor allem ein wichtiger Bestandteil des ganzheitlichen Monitorings, aber kein alleiniges diagnostisches Kriterium.

Ein systematisches Review zu PCS konnte in allen 9 eingeschlossenen Studien keine Reduktion der Sauerstoffsättigung gegenüber Referenzwerten berichten (Salmam et al. 2025). Einzelne Studien schilderten Unterschiede zu Ischämie und Re-Perfusion bestimmter Muskelgruppen (Schäfer et al. 2023). Zwei Studien beschrieben niedrigere SpO₂-Werte in Ruhe bei Betroffenen (Peter et al. 2025) bzw. eine signifikant größere SpO₂-Differenz nach körperlicher Belastung (Srirug et al. 2024). Jedoch betrug der Unterschied im Mittel ca. 1% Sättigung und lag damit außerhalb klinisch relevanter Bereiche. Eine Studie zeigte niedrigere SpO₂-Werte bei Betroffenen mit „exaggerated exertional tachycardia“ (Pelà et al. 2025). Andere Studien fanden keine Unterschiede in der Sauerstoffsättigung des peripheren Blutes (Karnadipa et al. 2025; Omar et al. 2023).

Insgesamt liefern Messungen der Sauerstoffsättigung unspezifische Hinweise und müssen im Kontext weiterer klinischer und diagnostischer Befunde bewertet werden.

Fazit 5.2: Messungen der Sauerstoffsättigung sind allein nicht zur Diagnose eines PCS geeignet. Sie liefern unspezifische Hinweise und müssen im Kontext weiterer klinischer und diagnostischer Befunde bewertet werden

5.3 Abgrenzung zur Dekonditionierung

Gutachterlich von hoher Relevanz ist die Unterscheidung zwischen einem PCS und körperlicher Dekonditionierung z. B. nach längerer Schonung, Immobilisierung oder Krankheitsphase. Beide Zustände können mit verminderter Belastbarkeit, schneller Erschöpfung, Dyspnoe und Veränderungen der Laktat- oder SpO₂-Werte einhergehen. Bei einer Dekonditionierung steht eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit im Vordergrund. Hierbei zeigt sich typischerweise ein früherer Umschlag in den anaeroben Stoffwechsel mit erhöhter Laktatproduktion, was sich jedoch oft durch gezieltes Training normalisieren lässt (Spiering et al. 2023; Mastrandrea et al. 2024).

Laktat- und SpO₂-Verläufe in Ruhe oder unter körperlicher Belastung allein können aufgrund ihrer starken individuellen Variabilität und Abhängigkeit von Komorbiditäten nicht mit diagnostisch ausreichender Trennschärfe zwischen einem PCS und einer Dekonditionierung differenzieren (Vollrath et al. 2023; Kersten et al. 2022; Mathew und Nugent 2024). Auch ein PCS kann zur Abnahme körperlicher Aktivität und zur nachfolgenden Dekonditionierung führen (Elkebir et al. 2025).

Fazit 5.3: Laktat- und SpO₂-Verläufe können allein aufgrund ihrer starken individuellen Variabilität und Abhängigkeit von Komorbiditäten nicht mit diagnostisch ausreichender Trennschärfe zwischen einem PCS und einer Dekonditionierung differenzieren und sind alleine nicht zur Diagnostik eines PCS geeignet.

6. MRT-Bildgebung des Gehirns³

Unterschiedliche wissenschaftliche Ansätze versuchten bislang, PCS-spezifische strukturelle MRT-Befunde, diffusionsbasierte Befunde oder Befunde funktioneller MRTs bei unspezifischen neuropsychiatrischen Beschwerden/Symptomen zu identifizieren.

Strukturelle MRT-Befunde

Die Studienlage zu strukturellen Hirnveränderungen nach COVID-19-Erkrankungen ist wenig konsistent. Eine UK-Biobank-Analyse beschrieb durchschnittlich rund 5 Monate nach der Infektion eine signifikante Volumenreduktionen der grauen Hirnsubstanz in limbischen Olfaktornetzwerken sowie ein verringertes Gesamthirnvolumen (Douaud et al. 2022) und eine Querschnittsstudie aus Argentinien an 109 Long-COVID-Patienten und 28 Kontrollen zeigte über zwei Jahre nach der Infektion eine zwar geringe, aber dennoch signifikante Volumenreduktion sowohl kortikal als auch im Kleinhirn (Cataldo et al. 2024). Eine deutsche Studie fand demgegenüber rund 8 Monate nach der Akuterkrankung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine Volumenzunahme in verschiedenen Hirnarealen (Besteher et al 2022).

Ein zumindest geringe prädiktive Bedeutung scheint jedoch nachweisbaren Mikroblutungen zuzukommen (Afsahi et al. 2023), insbesondere auch Läsionen im Corpus callosum (Owens et al. 2023). Das Hauptproblem liegt hierbei jedoch darin, dass nur selten Voruntersuchungen vorliegen, anhand derer dann das COVID-19-bedingte Neuauftreten derartiger Läsionen nachweisbar ist.

Diffusionsbasierte Befunde (DTI)

Eine Übersichtsarbeit zur Diffusions-Tensor-Bildgebung bei PCS-Betroffenen berichtet über eine verringerte fraktionelle Anisotropie insbesondere im Fasciculus longitudinalis superior, der Corona radiata und in thalamischen Projektionen nach schwerer Erkrankung (Nelson et al. 2025). Auch in einer Studie an 97 mild erkrankten Patienten zeigten sich erhöhte axiale Diffusivitäts-Werte (AD) im Vergleich zu Kontrollen ohne signifikante Änderungen in funktioneller Konnektivität (Scardua-Silva et al. 2024). Die Diskrepanz zwischen höheren AD-Werten und fehlenden Konsistenzen in anderen Diffusivitätsparametern weist jedoch auf die Komplexität biophysikalischer Interpretationen und die Notwendigkeit standardisierter Protokolle hin.

Die Mehrheit der Studien ist auch querschnittlich angelegt, was Kausalitätsschlüsse limitiert und interindividuelle Baseline-Unterschiede unberücksichtigt lässt. Zudem variieren Definitionen des PCS sowie der Patientenselektion hinsichtlich Erkrankungsschwere, Alter und komorbiden psychischen Symptomen. Viele Kohorten sind relativ klein und nur wenige Studien korrelierten bildgebende Befunde mit standardisierten neurokognitiven Tests. Unterschiedliche Bildverarbeitungstechniken und mangelnde multizentrische Validierung erhöhen das Risiko für Artefakte und statistische Überinterpretationen.

Funktionelles MRT (fMRI)

Im Rahmen von fMRT-Untersuchungen wurden in unterschiedlichen Hirnregionen sowohl Hypo- als auch Hyperkonnektivitäten beschrieben (Chang et al. 2023, Diez-Girarda et al. 2023), Vergleichbares fand sich auch – mit abnehmendem Verlauf nach der Akutphase schwererer COVID-19-Erkrankungen – bei Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) (Hosp et al. 2021; Blazhenets et al. 2022; Martini et al. 2022). Schwierig ist die Interpretation der Bildgebungsbefunde bezogen auf die Ätiologie und Kausalität, da z. B. der bei PCS beschriebene Hypometabolismus frontoparietaler Regionen auch bei Depressionen zu beobachten ist. Auch ist damit keine Unterscheidung „organischer“ von „funktionell-psychischer“ Verursachung möglich. Dies unterstreicht eine fMRI-Studie, bei der gesunde Probanden

³ Federführend bearbeitet von Prof. Dr. Olav Jansen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

aufgefordert wurden, sich mental Fatigue-bedingte Beeinträchtigungen vorzustellen. Das fMRI erbrachte Aktivierungen in den gleichen Gehirnarealen, die bei Fatigue-Erkrankten als „typische“ Abbildungskorrelate von Fatigue betrachtet wurden (Tomasino et al. 2022).

Zwar weisen MRT-Befunde in Kohorten von Erkrankten auf mögliche subtile, potenziell persistente zerebrale Veränderungen bei PCS hin. Die Darstellung solcher Veränderungen gelingt jedoch zum einen nur mit sehr fortgeschrittenen MRT-Techniken und zum anderen nur in gruppenanalytischen Auswertungen. Für die Bewertung des zu begutachtenden Einzelfalls spielen diese Studien keine Rolle. Lediglich dann, wenn bei einem konkreten Patienten eine „Vorher-Nachher-Bildgebung“ bei einer SARS-CoV-2-Infektion vorliegt und in einem kurzen Zeitraum z.B. eindeutige atrophische Veränderungen auftreten, sind diese Befunde berücksichtigungswürdig.

Fazit 6: MRT-Untersuchungen dienen dem Nachweis eventueller struktureller Defizite durch eine COVID-19-Erkrankung (z.B. Ischämien, Enzephalopathien) und der Ausschlussdiagnostik möglicher konkurrierender zerebraler Erkrankungen. Es existieren jedoch keine MRT-Bildbefunde (strukturell und funktionell) bzw. PET-Untersuchungen, die ausreichend spezifisch für neuropsychiatrische Beschwerden / Symptome im Sinne eines PCS wären. MRT-Untersuchungen sind bei unspezifischen Beschwerden / Symptomen daher nicht in der Lage

(1) das Vorliegen eines PCS zu belegen bzw. zu beweisen – und

(2) Aussagen zur Ursächlichkeit der Beschwerden / Symptome generell und speziell in Bezug auf eine vorausgehende COVID-19-Erkrankung zu treffen.

Lediglich MRT-Veränderungen im Rahmen eines intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichs bezogen auf eine SARS-CoV-2-Infektion vermögen bei Ausschluss konkurrierender Faktoren einen derartigen Nachweis zu erbringen.

7. Neuropsychologische Leistungstests

Kognitive Beeinträchtigungen bei einem PCS betreffen gemäß Studienlage schwerpunktmäßig Verschlechterungen der Aufmerksamkeitsfunktionen bei längerer kognitiver Belastung, während die Gedächtnis- und exekutiven Funktionen eher in untergeordnetem Umfang betroffen sind.

Es gelten die Grundsätze der neuropsychologischen Diagnostik, um auch bei beklagten subjektiven kognitiven Beschwerden wie Fatigue und „Brain Fog“ mögliche Leistungseinbußen zu belegen und zu quantifizieren (Krahl et al. 2024). Die Ergebnisse der neuropsychologischen Diagnostik bei subjektiv vorgetragene kognitiven Beschwerden im Rahmen eines PCS stellen jedoch keine objektiven Messwerte im naturwissenschaftlichen Sinn dar. Fast alle neuropsychologischen Testleistungen werden wesentlich von der Mitwirkungs-, Anstrengungs-, Aufmerksamkeits- und Motivationsbereitschaft der Untersuchten beeinflusst. Auch Faktoren wie affektive Belastung, Erwartungshaltungen oder sekundäre Krankheitsverarbeitung können das Testergebnis modulieren (Kolano et al 2024, Wöhrstein et al. 2025).

Studien zu neurokognitiven Defiziten bei PCS-Betroffenen zeigten in einem erheblichen Teil der Fälle Inkonsistenzen (Ashton Rennison et al. 2023; LeGoff et al. 2023; Schild et al. 2023; Stevens 2025). Entsprechend erlauben neuropsychologische Befunde allein keinen Nachweis kognitiver Defizite, sondern sind stets im klinischen Gesamtkontext auf Konsistenz und Validität zu interpretieren. Auch finden sich immer wieder in den Testungen in einzelnen Untersuchungen hochauffällige Befunde, in denen z.B. in der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit niedrig einstellige Prozentränge erzielt werden, wie sie sonst nur bei schweren Hirnschädigungen z.B. nach Schädel-Hirntrauma gesehen werden. Es ist zu überprüfen, inwieweit solche massiv erniedrigten Testergebnisse mit dem

Alltagsverhalten der Probanden und Probandinnen in Übereinstimmung zu bringen sind. So ist beispielsweise bei relevant unterdurchschnittlichen Aufmerksamkeitsleistungen (Prozentrang PR < 16) im Allgemeinen die Fahrtauglichkeit nicht (mehr) gegeben.

Zu fordern ist, dass zum einen gezielt Beschwerdevalidierungstests eingesetzt werden, um Unplausibilitäten abzugrenzen und zum anderen auch zum Ende der Testreihe die Reproduzierbarkeit von Einzeltests gerade nach Ermüdungsangabe im Verlauf eingehend geprüft und bewertet wird.

Fazit 10: Ergebnisse neuropsychologischer Leistungstests stellen keine objektiven Messwerte im naturwissenschaftlichen Sinn dar und sind stets kritisch hinsichtlich ihrer inneren und äußeren Konsistenz zu prüfen.

8. Zusammenfassung

Grundsätzlich sind bei der Begutachtung des PCS die entsprechenden Übersichtspublikationen (Tegenthoff et al. 2022; Rollnik 2025, Widder 2025, Zipper et al. 2024,) bzw. Empfehlungen (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, DGUV, 2025) zu beachten. Basierend auf der obigen Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes fasst die nachfolgende Übersicht zusammen, mit welcher Evidenz die zuvor dargestellten verschiedenen diagnostischen Verfahren zum Nachweis eines PCS beitragen können.

Übersicht über die in der Stellungnahme kommentierten diagnostischen Verfahren mit Evidenzbewertung

Diagnostikbereich	Parameter	Bewertung	Evidenz
Herz-/Kreislauf	Posturales Tachykardie-Symptom (PoTS)	Kausaler Zusammenhang möglich, wenn neu aufgetretenes PoTS zusammen mit neu aufgetretener Neuropathie (v.a. Small Fiber-Neuropathie) nachweisbar und zuvor keine autonome Störung vorliegend	allgemein UU ⚡ in Kombination mit Small-Fiber-Neuropathie
	Herzraten-Variabilität (HRV)	ohne Nachweis einer COVID-19-bedingten kardialen Schädigung nicht beweisend für das Vorliegen eines PCS	U
Magen-/Darm-System	„Leaky-Gut-Syndrom“	wissenschaftlich nicht hinreichend charakterisierte Krankheitsentität, nicht geeignet für die Diagnose eines PCS	UU
Biomarker	Laborparameter (z.B. „Stress Diagnostik“) [Biovis Neurostress]	kein spezifischer Laborparameter für geltend gemachte neuropsychiatrische Beschwerden / Symptome im Gefolge einer SARS-CoV-2-Infektion existierend	UU
	Mikronährstoff-Mangel (z.B. Glutathion-intrazellulär, Coenzym Q10)	nicht geeignet für den Nachweis eines PCS	UU

	Immunologische Biomarker (z.B. G-Protein-Rezeptor-Antikörper)	auf Grund mangelnder Spezifität derzeit nicht geeignet, um im Einzelfall das Vorliegen eines PCS zu belegen	🕒
Motorische Fatigability	Handkraftmessung	als alleiniges Verfahren nicht geeignet zum Nachweis einer motorischen Fatigability	🕒🕒
	Muskeltests / Elektromyographie (EMG)	keine wissenschaftlichen Belege für eine sinnvolle diagnostische Rolle von Oberflächen-EMG und Standard-Nadel-EMG zur Objektivierung einer motorischen Fatigue vorliegend	🕒🕒
Laktat / Sauerstoffsättigung / Gewebeoxygenierung	Serum-Laktat und Laktatdehydrogenase	nicht als spezifisches Diagnostikum zum Nachweis eines PCS geeignet	🕒 mangelhafte Abgrenzung zur Dekonditionierung
	Sauerstoffsättigung des Blutes (SpO ₂)	Messungen der Sauerstoffsättigung sind allein nicht zur Diagnose eines PCS geeignet. Sie liefern unspezifische Hinweise und müssen im Kontext weiterer klinischer und diagnostischer Befunde bewertet werden	
MRT/PET-Bildgebung des Gehirns	Strukturelle Befunde, Diffusionsbasierte Befunde (DTI), funktionelles MRT (fMRI)	keine MRT/PET-Bildbefunde vorliegend, die ausreichend spezifisch für neuropsychiatrische Beschwerden / Symptome im Sinne eines PCS wären	🕒 nur bei Längsschnittbefunden verwertbar
Neuropsychologische Verfahren	Tests zu kognitiven Minderleistungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen)	keine objektiven Messwerte im naturwissenschaftlichen Sinn, daher stets kritische Prüfung hinsichtlich ihrer inneren und äußeren Konsistenz erforderlich	🕒 bei Inkonsistenzen 🕒 bei sachgerechter kritischer Wertung

🕒🕒/🕒 -- starke Empfehlung (soll/soll nicht)

🕒/🕒 -- schwächere/bedingte Empfehlung (soll/soll nicht)

Literatur:

- (1) Afsahi AM, Norbash AM, Syed SF et al.: Brain MRI findings in neurologically symptomatic COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2023;270:5131–5154.
- (2) Ashton Rennison VL, Chovaz CJ, Zirul S: Cognition and psychological well-being in adults with post COVID-19 condition and analyses of symptom sequelae. Clin Neuropsychol 2024;38:326–353.
- (3) Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. Sports Med 2003;33:889-919.
- (4) Augustin M, Heyn F, Ullrich S et al. Immunological fingerprint in coronavirus disease-19 convalescents with and without post-COVID syndrome. Front Med 2023;10:1129288.
- (5) Bazzucchi I, De Vito G, Felici F et al. Effect of exercise training on neuromuscular function of elbow flexors and knee extensors of type 2 diabetic patients. J Electromyogr Kinesiol 2015;25:815-823.
- (6) Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. Mayo Clin Proc 2012;87:1214-1225.
- (7) Berezhnoy G, Bissinger R, Liu A et al. Maintained imbalance of triglycerides, apolipoproteins, energy metabolites and cytokines in long-term COVID-19 syndrome patients. Front Immunol 2023;14:1144224.

- (8) Besteher B, Machnik M, Troll M et al.: Larger gray matter volumes in neuropsychiatric long-COVID syndrome. *Psychiatry Res* 2022;317:114836.
- (9) Binswanger IA, Palmer-Toy DE, Barrow JC et al. Assessing the association between antibody status and symptoms of long COVID: A multisite study. *PLoS One* 2024;19:e0304262.
- (10) Bizjak DA, Stangl M, Börner N et al. Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol* 2022;13:1004545.
- (11) Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T et al.: Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med* 2021;62:910–915.
- (12) Bodansky A, Wang CY, Saxena A et al. Autoantigen profiling reveals a shared post-COVID signature in fully recovered and long COVID patients. *JCI Insight* 2023;8:e169515.
- (13) Boer E de, Petrache I, Goldstein NM et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2022;205:126–129.
- (14) Brooks GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell metabolism* 2018;27:757–785.
- (15) Buchner H, Ferbert A. Zuverlässigkeit der Elektroneuro-, myografie: Aspekte zur neurologischen Begutachtung. *Klin Neurophys* 2022;53:226-230.
- (16) Carlucci A, Paneroni M, Carotenuto M et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology* 2023; 29 Suppl 4, S4-S8.
- (17) Carpenè G, Onorato D, Nocini R et al. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:332–337.
- (18) Cataldo SA, Micciulli A, Margulis L et al. Cognitive impact and brain structural changes in long COVID patients: a cross-sectional MRI study two years post infection in a cohort from Argentina. *BMC Neurol* 2024;24:450.
- (19) Chang L, Ryan MC, Liang H et al. Changes in Brain Activation Patterns During Working Memory Tasks in People With Post-COVID Condition and Persistent Neuropsychiatric Symptoms. *Neurology* 2023;100:e2409-e2423.
- (20) Clemente I, Sinatti G, Cirella A et al. Alteration of Inflammatory Parameters and Psychological Post-Traumatic Syndrome in Long-COVID Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:7103
- (21) Comeau D, Martin M, Robichaud GA et al. Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19: which liquid biomarker should we use? *Front Neurol* 2023;14:1233192.
- (22) Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Empfehlung für die Begutachtung von Post Covid. 2025. <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/5055>.
- (23) di Filippo L, Frara S, Nannipieri F et al. Low Vitamin D Levels Are Associated With Long COVID Syndrome in COVID-19 Survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1106-e1116.
- (24) Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain* 2023;146:2142-2152.
- (25) Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707.
- (26) Durak G, Akin K, Cetin O et al. Radiologic and Clinical Correlates of Long-Term Post-COVID-19 Pulmonary Sequelae. *J Clin Med* 2025;14:4874.
- (27) Elkebir KE, Gilbert JA, Kugathasan TA et al. Physical activity and sedentariness levels in patients with post-exertional malaise resulting from post-COVID-19 syndrome. *Work* 2025;81:3162–3169.
- (28) Erb K: Über den Wert der Handkraftmessung bei ärztlicher Gutachtertätigkeit. *Arch Orth Unfallchir* 1932;31:267–274.
- (29) Escorihuela RM, Capdevila L, Castro JR et al. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med* 2020;18:4.
- (30) Ferreira ÁA, Abreu RM, Teixeira RS et al. Applicability of heart rate variability for cardiac autonomic assessment in long-term COVID patients: A systematic review. *J Electrocardiol* 2024;82:89-99.
- (31) Franke C, Boesl F, Goereci Y et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun* 2023;109:139-143.

- (32) Ghali A, Lacout C, Ghali M et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *ScientificRep* 2019;9:18817.
- (33) Goldstein DS. Is postural tachycardia syndrome a psychogenic disorder? *Brain* 2022;145:e105-e106.
- (34) Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U et al. S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen. *Pneumologie*. 2022;76:159-216.
- (35) Grubb BP, Klingenheben T. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS): Ätiologie, Diagnose und Therapie. *Med Klin* 2000;95:442-446.
- (36) Guntur V, Nemkov T, Boer E et al. Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites* 2022;12:1026.
- (37) Haischer MH, Opielinski LE, Mirkes LM et al.. Heart rate variability is reduced in COVID-19 survivors and associated with physical activity and fatigue. *Physiol Rep* 2024;12:e15912.
- (38) Haunhorst S, Dudziak D, Scheibenbogen C et al. Towards an understanding of physical activity-induced post-exertional malaise: Insights into microvascular alterations and immunometabolic interactions in post-COVID condition and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Infection* 2025;53:1–13.
- (39) Hofmann S, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J et al.: Functional Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors and Their Clinical Phenotype in Patients with Long-COVID. *Int J Mol Sci* 2025;26:6746.
- (40) Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021;144:1263-1276.
- (41) Joyner MJ, Masuki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Clin Auton Res* 2008;18:300-307.
- (42) Karnadipa T, Pratama AD, Pahlawi R et al. Clinical indicators for predicting physical activity levels in long-term COVID-19: Insights from physical exertion and oxygen saturation. *J Bodyw Mov Ther*. 2025;42:198-204.
- (43) Kersten J, Hoyo L, Wolf A et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Distinguishes between Post-COVID-19 as a Dysfunctional Syndrome and Organ Pathologies. *Int J Environ Res Publ Health* 2022;19:11421
- (44) Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U et al. S1-Leitlinie Long/Post-COVID. AWMF. 2025. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0271_S1_Long-Post-Covid_2025-08-verlaengert.pdf?utm_source=chatgpt.com.
- (45) Kouyoumdjian JA, Yamamoto LAR, Graca CR. Jitter and muscle fiber conduction velocity in long COVID fatigue. *Arq Neuropsiquiatr*. 2025;83:1-8.
- (46) Krahl GH, Aschenbrenner S, Billino J et al.: Neuropsychologische Begutachtung bei COVID-19-assoziierten Erkrankungen. *Z Neuropsych* 2024;35:105–114.
- (47) Krieger H, Rhein C, Morawa E et al. Using Heart Rate Variability to Assess Nurses' Stress During the COVID-19 Pandemic. *West J Nurs Res* 2024;46:492-500.
- (48) Kucukkarapinar M, Yay-Pence A, Yildiz Y et al. Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after diagnose: the role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *J Neural Transm (Vienna)* 2022;129:1077-1089.
- (49) Lacy BE, Wise JL, Cangemi DJ. Leaky Gut Syndrome: Myths and Management. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2024;20:264-272.
- (50) LeGoff DB, Lazarovic J, Kofeldt M, Peters A: Neurocognitive and Symptom Validity Testing for Post-COVID-19 Condition in a Workers Compensation Context. *J Occup Environ Med* 2023;65:803–812.
- (51) Lizcano-Álvarez Á, Varillas-Delgado D, Cano-de-la-Cuerda R et al. The Association of Genetic Markers Involved in Muscle Performance Responding to Lactate Levels during Physical Exercise Therapy by Nordic Walking in Patients with Long COVID Syndrome: A Nonrandomized Controlled Pilot Study. *Int J Mol Sc* 2024;25:8305.
- (52) López-Hernández Y, Monárrez-Espino J, López D et al. The plasma metabolome of long COVID patients two years after infection. *Scientific Rep* 2023;13:12420.
- (53) Maamar M, Artime A, Pariente E et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opinion* 2022;38: 901–909.
- (54) Martini AL, Carli G, Kiferle L et al.: Time-dependent recovery of brain hypometabolism in neuro-COVID-19 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;50:90–102.
- (55) Mastrandrea CJ, Hedge ET, Hughson RL. The Detrimental Effects of Bedrest: Premature Cardiovascular Aging and Dysfunction. *Can J Cardiol* 2024;40: 1468–1482.

- (56) Mathew J, Nugent K. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infections: Exercise Limitation and Rehabilitation. *Yale J Biol Med* 2024;97:463–472.
- (57) Nelson BK, Farah LN, Saint SA et al. Diffusion tensor imaging after COVID-19 infection: A systematic review. *Neuroimage* 2025;310:121150.
- (58) Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Martinez J et al. Fear conditioning as a pathogenic mechanism in the postural tachycardia syndrome. *Brain* 2022;145:3763-3769.
- (59) Omar A, Ferreira AS, Hegazy FA, Alaparthy GK. Cardiorespiratory Response to Six-Minute Step Test in Post COVID-19 Patients-A Cross Sectional Study. *Healthcare (Basel)* 2023;11:1386.
- (60) Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm* 2022;19:1880-1889.
- (61) Othman Qadir G, Omar A, Ahmed Saleh B et al. Post-COVID-19 Complications and their Laboratory Findings: A Cohort Study. *Arch Razi Inst* 2023;78:715–720.
- (62) Owens CD, Pinto CB, Detwiler S et al.: Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2023;88:101962.
- (63) Parsaik A, Allison TG, Singer W et al. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology* 2012;79:1435-1439.
- (64) Pelà G, Frizzelli A, Pisi R et al. Post-COVID-19 exaggerated exertional tachycardia: Relationship with pulmonary and cardiac sequelae. *Heart Lung* 2025;73:228-235.
- (65) Peter RS, Nieters A, Göpel S et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS medicine* 2025;22:e1004511.
- (66) Pino RM, Singh J. Appropriate Clinical Use of Lactate Measurements. *Anesthesiology* 2021;134:637–644.
- (67) Popkirov S. Variation in Repeated Handgrip Strength Testing Indicates Submaximal Force Production in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Eur J Neurol* 2025;32:e70273.
- (68) Prasannan H, Heightman M, Hillman T et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood advances* 2022;6:4041–4048.
- (69) Rampichini S, Vieira TM, Castiglioni P, Merati G. Complexity Analysis of Surface Electromyography for Assessing the Myoelectric Manifestation of Muscle Fatigue: A Review. *Entropy (Basel)* 2020;22:529.
- (70) Roecker K. Die sportmedizinische Laktatdiagnostik: Technische Rahmenbedingungen und Einsatzbereiche. *Dtsch Z Sportmed* 2013;64:367-371.
- (71) Rollnik JD. Begutachtung Rollnik, Jens D. Neurologische Begutachtung des „Post-COVID-19- Syndroms“ (PCS). *Fortschr Neurol Psychiat* 2025;93:186–199.
- (72) Salmam I, Dubé MO, Zahouani I et al. The impact of long COVID on physical and cardiorespiratory parameters: A systematic review. *PLoS one* 2025;e0318707.
- (73) Scardua-Silva L, Amorim da Costa B, Karmann Aventurato Í et al. Microstructural brain abnormalities, fatigue, and cognitive dysfunction after mild COVID-19. *Sci Rep.* 2024;14:1758.
- (74) Schäfer H, Teschler M, Mooren FC et al. Altered tissue oxygenation in patients with post COVID-19 syndrome. *Microvas Res* 2023;148:104551.
- (75) Schild A-K, Scharfenberg D, Kirchner L, Klein K, Regorius A, Goereci Y, et al.: Subjective and Objective Cognitive Deficits in Patients with Post-COVID Syndrome. *Z Neuropsychol* 2023;34:99–110.
- (76) Schmitz B, Garbsch R, Schäfer H, Bär C, Chatterjee S, Riemekasten G, et al.: Autonomic dysfunction and vasoregulation in long COVID-19 are linked to anti-GPCR autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2025;S0091-6749(25)01128–5.
- (77) Spiering BA, Weakley J, Mujika I. Effects of Bed Rest on Physical Performance in Athletes: A Systematic and Narrative Review. *Sports medicine* 2023;53: 2135–2146.
- (78) Srirug P, Pongmala C, Mayeedeng B et al. Effect of post COVID-19 on body composition, physical fitness, sleep quality and quality of life among young adults: a cross-sectional study of matched pairs. *Peer J* 2024; 12:e18074.
- (79) Stavrou V, Kyriaki A, Vavougiou G. et al. Athletes with mild post-COVID-19 symptoms experience increased respiratory and metabolic demands: A cross-sectional study. *Sports Med Health Sci* 2023;5:106–111.
- (80) Stevens A. Neurologisch-Psychiatrische Begutachtung bei geltend -gemachtem Post-COVID-Syndrom – eine Pilotstudie. *MedSach* 2025;121:190-203.

- (81) Sturm W, Wallesch CW. Neuropsychologische Begutachtung. In: Widder B, Gaidzik P. (Hrsg.) Neurowissenschaftliche Begutachtung. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018.
- (82) Tegenthoff M, Drechsel-Schlund C, Widder B. Neurologisch-psychiatrische Begutachtung des Post-COVID-Syndroms. *Nervenarzt* 2022;93:804–811.
- (83) Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17:e160721189770.
- (84) Tomasino B, Del Negro I, Garbo R et al. Multisensory mental imagery of fatigue: Evidence from an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2022;43:3143-3152.
- (85) Udeh R, Utrero-Rico A, Dolja-Gore X et al. Lactate dehydrogenase contribution to symptom persistence in long COVID: A pooled analysis. *Rev Med Virol* 2023;33:e2477.
- (86) Ülker Ekşi B, Kisa EP, Ertan HÖ et al. Exploring Medium- and Long-Term Respiratory and Functional Sequelae in Young Adults Post-COVID-19. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2025;61:86
- (87) Vernino S, Bourne KM, Stiles LE et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. *Auton Neurosci.* 2021;235:102828.
- (88) Vollrath S, Matits L, Schellenberg J et al. Decreased physical performance despite objective and subjective maximal exhaustion in post-COVID-19 individuals with fatigue. *Eur J Med Res* 2023;28:298.
- (89) Weich C, Dettmers C, Saile R et al. Prominent Fatigue but No Motor Fatigability in Non-Hospitalized Patients With Post-COVID Syndrome. *Front Neurol* 2022;13:902502
- (90) Widder B: Update Post-COVID-Begutachtung auf neurologisch-psychiatrischem Fachgebiet. *Med Sach* 2025;121:24–32.
- (91) Wilhelm F, Cadamuro J, Mink S: Autoantibodies in long COVID: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2025; 26:e220-e230.
- (92) Wöhrstein S, Matuz T, Rötzer L, Karnath H-O: Post-COVID-Syndrome Patients Might Overestimate Own Cognitive Impairment. *Eur J Neurol* 2025;32:e70195.
- (93) Yong SJ, Halim A, Halim M et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol* 2023;33:e2424.
- (94) Yüksel A, Karadoğan D, Hürsoy N et al. Post-COVID Interstitial Lung Disease: How do We Deal with This New Entity? *Balkan Med J* 2024;41:377–386.
- (95) Zipper S, Elze K, Mast H. Post-Vac, Post-COVID: Versicherungsmedizinische Aspekte aus neurologischer Sicht. *Med Sach* 2024;3:116–120.