

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Kognitive Funktionseinschränkungen bei SARS-CoV-2-positiven Personen in
Heimquarantäne und der Zusammenhang mit Depression und Fatigue

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Maja Magdalena Harzen

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Torsten Feldt

Diese Dissertation nutzt Daten aus der POPCOV²-Studie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Ein Paper über die vollständigen Ergebnisse dieser Studie ist in Vorbereitung.

Zusammenfassung

Im Rahmen der sich seit Ende 2019 ausbreitenden COVID-19 Pandemie häuften sich bereits früh Berichte über SARS-CoV-2-Infizierte, welche neben den klassischen respiratorischen Beschwerden auch über neurologische und kognitive Symptome, wie beispielsweise Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, klagten. Case Reports und erste Studien, welche diese Thematik genauer beleuchteten, beschäftigten sich fast ausschließlich mit schwerwiegend Erkrankten, welche stationäre oder sogar intensivmedizinische Behandlung benötigten. Auffallend war jedoch, dass insbesondere die mild an COVID-19 Erkrankten mit zunehmender Häufigkeit von kognitiven Defiziten im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion berichteten. Um diese Population tiefergehend zu untersuchen, wurde eine Forschungsgruppe am Universitätsklinikum Düsseldorf gegründet, welche im Zeitraum Dezember 2020 bis Juni 2022 SARS-CoV-2-Infizierte in Heimquarantäne über Videotelefonie auf kognitive Einschränkungen sowie Fatigue und Depressionssymptome untersuchte.

Insgesamt wurden 168 SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende untersucht und Ergebnisse aus der akuten mit der postakuten Krankheitsphase vier bis sechs Wochen später verglichen sowie diese mit Befunden von negativ getesteten Vergleichspersonen gegenübergestellt. Die Studienteilnehmenden beider Gruppen waren im Mittel ca. 40 Jahre alt, hatten keine neurologischen Vorerkrankungen und wurden bezüglich ihrer COVID-19-Erkrankung nicht stationär behandelt.

Die Studienergebnisse legen nahe, dass trotz subjektiver Beschwerden der Großteil der Erkrankten im Rahmen der Akutinfektion keine kognitiven Defizite aufweist, und dass nachweisbare kognitive Einschränkungen eher im Rahmen der vorliegenden Viruserkrankung mit verringertem Wohlbefinden gewertet werden können und keine Chronifizierungstendenz aufweisen. Klagen Personen nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion jedoch vier bis sechs Wochen später über Kognitionsdefizite, so besteht oft ein Zusammenhang zu objektiv messbaren Einschränkungen, welche nicht durch das Vorliegen von Fatigue oder Depression erklärt werden können, und somit COVID-spezifisch erscheinen. Dies unterstreicht die Relevanz der weiteren Erforschung von kognitiven Defiziten im Rahmen einer Long-COVID Erkrankung.

Summary

In the context of the COVID-19 pandemic, which has been spreading since the end of 2019, reports of patients complaining of neurological and cognitive symptoms, such as impaired concentration and memory, in addition to the classic respiratory complaints, began to accumulate at an early stage. Case reports and initial studies that examined this topic in more detail dealt almost exclusively with seriously ill patients who required inpatient or even intensive care treatment. However, it was striking that especially mildly diseased COVID-19 patients reported cognitive deficits in the context of SARS-CoV-2 infection with increasing frequency. To study this population in more depth, a research group was established at the University Hospital of Düsseldorf, Germany, which assessed COVID-19 patients in home quarantine for cognitive impairment as well as fatigue and depression symptoms via video telephony from December 2020 to June 2022.

A total of 168 SARS-CoV-2-positive subjects were studied and results from the acute phase of illness were compared with post-acute findings four to six weeks later; a comparison was also made with findings from negatively tested comparison subjects. Subjects in both groups were approximately 40 years of age on average, had no previous neurological disease, and were not hospitalized for their COVID-19 disease.

The study results suggest that despite subjective complaints, the majority of patients do not show any cognitive deficits in the context of the acute infection, and that detectable cognitive impairments can rather be evaluated in the context of the present viral disease with reduced well-being without any tendency to chronification. However, if individuals complain of cognitive deficits four to six weeks later after having undergone SARS-CoV-2 infection, there is often an association with objectively measurable impairments that cannot be explained by the presence of fatigue or depression, and thus appear COVID-specific. This underlines the relevance of further research on cognitive deficits in the context of a Long-COVID disease.

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2-Rezeptor	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme-2 Rezeptor</i>
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
BDI	<i>Beck-Depressions-Inventar</i>
BDI-FS	<i>Beck's Depression Inventory - Fast Screen</i>
BFI.....	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
COVID-19.....	<i>Corona-Virus-Disease-19</i>
DRKS	<i>Deutsches Register Klinischer Studien</i>
DTH.....	<i>Direct-to-home</i>
FW.....	<i>fehlende Werte</i>
IOPC	<i>InterOrganizational Practice Committee</i>
kB	<i>Kilobasen</i>
MERS-CoV.....	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PCR.....	<i>Polymerase-Kettenreaktion</i>
POCT	<i>Point-of-care-Testung</i>
POPCOV ²	<i>Population based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2</i>
RKI	<i>Robert Koch Institut</i>
RNA.....	<i>Ribonukleinsäure</i>
rSDMT	<i>remote Symbol Digit Modalities Test</i>
SARS-CoV	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
TNP	<i>Teleneuropsychologie</i>
UKD.....	<i>Universitätsklinik Düsseldorf</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergründe	1
1.2	Ziele der Arbeit.....	3
1.3	Coronaviren	4
1.3.1	Herkunft und Einteilung.....	4
1.3.2	Molekulare Grundlagen und Neurotropismus von SARS-CoV-2.....	5
1.3.3	Corona-Virus-Disease-19 (COVID-19).....	7
1.3.4	Long-COVID und Post-COVID.....	10
1.4	Aktueller Stand der Forschung.....	11
1.4.1	Neurologische Symptome bei COVID-19.....	11
1.4.2	Kognitive Dysfunktion bei COVID-19	13
1.4.3	Fatigue und Depression bei COVID-19.....	17
1.5	Die Pandemie	21
1.6	Teleneuropsychologie (TNP) / Remote-Testung.....	24
2	Material und Methoden	27
2.1	POPulation based COgnitive testing in subjects with sars-coV-2 (POPCOV ²).....	27
2.1.1	Allgemeines Studiendesign.....	27
2.1.2	Studienorganisation	28
2.1.3	Studienteilnehmende	28
2.1.4	Studienablauf.....	29
2.1.5	Remote-Testung	31
2.2	Material	32
2.2.1	ClickDoc.....	32
2.2.2	Hardware	32

2.2.3	Büromaterialien.....	33
2.3	Methoden	34
2.3.1	Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	34
2.3.2	Remote-SDMT (rSDMT)	36
2.3.3	Beck-Depressions-Inventar – Fast Screen (BDI-FS)	37
2.3.4	Brief Fatigue Inventory (BFI).....	38
2.3.5	Untersuchungsprotokoll	39
2.3.6	Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA)	40
2.3.7	Auswertung der Daten	40
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Demographische Daten der Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung.....	42
3.2	Ergebnisse des SDMT	45
3.2.1	Deskriptive Statistik des SDMT bei Baselineuntersuchung.....	45
3.2.2	Deskriptive Statistik des SDMT bei Folgeuntersuchung	47
3.2.3	Vergleich des SDMT bei Baseline- und Folgeuntersuchung.....	49
3.3	Ergebnisse des BDI-FS.....	54
3.3.1	Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Baselineuntersuchung	54
3.3.2	Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Folgeuntersuchung.....	55
3.3.3	Vergleich des BDI-FS bei Baseline- und Folgeuntersuchung	57
3.4	Ergebnisse des BFI.....	62
3.4.1	Deskriptive Statistik des BFI bei Baselineuntersuchung	62
3.4.2	Deskriptive Statistik des BFI bei Folgeuntersuchung	63
3.4.3	Vergleich des BFI bei Baseline- und Folgeuntersuchung	65
3.5	Korrelationen zwischen den Ergebnissen des SDMT und anderen Variablen.....	71
3.5.1	Baselineuntersuchung	71
3.5.2	Folgeuntersuchung	72

4	Diskussion und Schlussfolgerungen	74
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	74
4.2	Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf aktuelle Studienergebnisse	80
4.3	Limitationen und Schwächen der POPCOV ² -Studie	91
4.3.1	Rekrutierungsbias	91
4.3.2	Remote-Testung	92
4.3.3	Studienteilnehmende	94
4.3.4	Sonstiges	95
4.4	Stärken der POPCOV ² -Studie.....	96
4.5	Schlussfolgerungen und Outlook für weitere Studien.....	97
4.5.1	Schlussfolgerungen	97
4.5.2	Ausblick für weitere Studien.....	98
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	100
6	Anhang	108

1 Einleitung

1.1 Hintergründe

Im Rahmen der sich seit Anfang 2020 ausbreitenden Coronapandemie fanden sich schon frühzeitig immer häufiger Berichte, in denen mit severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infizierte Personen neben respiratorischen auch neurologische bzw. kognitive Störungen aufwiesen (Mao et al., 2020, Chen et al., 2020, Travi et al., 2021, Zhou et al., 2020, Ritchie et al., 2020).

Coronaviren sind schon lange als Erreger der allgemeinen Erkältungserkrankung bekannt (Tyrrell et al., 1975). Klinisch äußert sich die Erkrankung Corona-Virus-Disease-19 (COVID-19), welche durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird, meist durch Halsschmerzen, trockenen Husten, Schnupfen und ggf. Fieber sowie Fatigue (da Silva et al., 2022, Robert Koch Institut, 2023f). Aufgrund seiner ausgeprägten und bereits vor Symptombeginn auftretenden Infektiosität konnte sich SARS-CoV-2 innerhalb von wenigen Monaten rapide über viele Länder verbreiten, sodass die globale Lage im März 2020 von der World Health Organisation (WHO) zu einer Pandemie erklärt wurde (World Health Organization, 2020).

Eine tiefere Erforschung des neuartigen Coronavirus und möglicherweise auftretenden neurologischen Komplikationen wurde zu Beginn der Pandemie vor allem an stationären COVID-19-Erkrankten mit schwerwiegenden respiratorischen Krankheitsverläufen durchgeführt, welche sich beispielsweise mit Enzephalopathien, ischämischen Schlaganfällen und epileptischen Krampfanfällen präsentierten (Berlit P. et al., 2022).

Diese frühzeitig sehr intensiv untersuchte Gruppe bildet jedoch nur einen kleinen Anteil der SARS-CoV-2-Infizierten ab, während etwa 80% der Betroffenen milde Krankheitsverläufe durchleben, welche keine stationäre Behandlung benötigen (da Silva et al., 2022). Diese Mehrheit der Erkrankten zeigte sich in der wissenschaftlichen Erforschung in den ersten Monaten der Pandemie deutlich unterrepräsentiert. Gleichzeitig wurde eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen durch die Infektion vermutet sowie in vereinzelt Case Reports berichtet (Almeria et al., 2020, Alonso-Lana et al., 2020). Es war und ist noch immer

unklar, in welchem Ausmaß sich diese kognitiven Defizite äußern können und ob es Prädiktoren und Risikofaktoren gibt, welche die Entstehung einer Kognitionseinschränkung bei COVID-19 begünstigen. Aktuelle Berichte bringen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Gedächtnisprobleme und kognitive Verlangsamung mit einer SARS-CoV-2-Infektion in Zusammenhang (Berlit P. et al., 2022).

Die profunde Erforschung von SARS-CoV-2-Infizierten mit mildem COVID-19 Krankheitsverlauf hat eine hohe Relevanz, da eine Verminderung der Lebensqualität sowie der Alltagsfunktionalität im Zusammenhang mit kognitiven Beschwerden nach COVID-19-Erkrankung beobachtet werden konnten (Koczulla, 2022). SARS-CoV-2-Infizierte mit mildem Krankheitsverlauf sind meist jünger (Pollard et al., 2020) und tragen somit eine große gesellschaftliche Verantwortung für die Aufrechterhaltung sozialer Strukturen. Langandauernde kognitive Defizite nach COVID-19-Erkrankung könnten sowohl für das Individuum als auch gesellschaftlich und sozial von hoher Bedeutung sein und weitreichende Einschränkungen wie beispielsweise eine verminderte Belastungsfähigkeit und somit eine geringere Arbeitsfähigkeit mit sich ziehen.

In dieser Dissertation werden SARS-CoV-2-Infizierte aus dem Großraum Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), welche mild oder subklinisch an COVID-19 erkrankt waren, auf kognitive Beschwerden und möglicherweise vorliegende objektive Defizite in der Akuterkrankung und im postakuten Verlauf untersucht. Es erfolgt zudem ein Vergleich der Daten mit einer SARS-CoV-2-negativ getesteten Vergleichskohorte. Befunde werden mit möglichen Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung gegenübergestellt und Schlussfolgerungen für die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie von COVID-19-Erkrankten gezogen.

1.2 Ziele der Arbeit

Diese Dissertation wertet Daten aus der Population based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2 Studie (POPCOV²-Studie) aus, und widmet sich explizit folgenden Fragestellungen:

1. Finden sich kognitive Funktionseinschränkungen bei SARS-CoV-2-positiven Personen mit mildem oder subklinischem Verlauf in Heimquarantäne? Falls ja, bestehen Defizite und in welchem Umfang bestehen diese Defizite?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Funktionseinschränkung bei COVID-19?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen Fatigue und kognitiver Funktionseinschränkung bei COVID-19?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen subjektivem Empfinden der Infizierten und einer objektiv messbaren Einschränkung der Kognitionsfähigkeit?
5. Sind eventuell messbare kognitive Defizite nach der akuten Infektionsphase rückläufig oder bestehen auch nach vier bis sechs Wochen weiterhin Einschränkungen?

Es werden dafür SARS-CoV-2-positiv getestete Personen mit einer negativ getesteten Vergleichskohorte in der ersten Woche nach positivem bzw. negativem PCR-Test und im weiteren Verlauf vier bis sechs Wochen später verglichen. Es werden die Daten von insgesamt 237 Studienteilnehmenden ausgewertet, davon 168 positiv und 69 negativ getestete Untersuchungspersonen. Aussagen über die kognitive Funktionsfähigkeit werden mittels Symbol Digit Modalities Test (SDMT) getroffen, Fatigue-Beschwerden werden mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) ermittelt und Depressions-Symptome mittels Beck's Depression Inventory – Fast Screen (BDI-FS).

Diese Dissertation ist eine von mehreren Promotionsarbeiten, welche sich mit Daten aus der POPCOV²-Studie befassen. Es werden in dieser wissenschaftlichen Arbeit ausschließlich Daten der Baseline- und der ersten Folgeuntersuchung betrachtet, wobei Daten des MoCA nicht ausgewertet werden. Der Stand der verwendeten Literatur entspricht dem Stand der Forschung bis Mai 2023, als die Literaturrecherche für diese Dissertation abgeschlossen wurde.

1.3 Coronaviren

1.3.1 Herkunft und Einteilung

Die Krankheit COVID-19 wird ausgelöst vom Virus SARS-CoV-2, welches zur Unterfamilie Orthocoronavirinae der Familie der Coronaviridae in der Ordnung der Nidovirales gehört. Erstmals beschrieben wurden die Coronaviren bereits in den 1960er Jahren, als sie als Erreger von Erkältungskrankheiten entdeckt wurden (Tyrrell and Bynoe, 1966), bevor sie in folgenden Jahrzehnt ihren heutigen Namen bekamen (Tyrrell et al., 1975). Seitdem wurden mittlerweile sieben verschiedene humanpathogene Coronaviren definiert, welche den Untergattungen Alpha- und Betacoronaviren zugeordnet werden können.

Die Coronaviren CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43 und CoV-HKU1 treten vor allem endemisch auf und führen zu eher milden Erkrankungen der oberen Atemwege (Ueffing et al., 2020). Sie sind Verursacher von etwa 15 bis 30% aller respiratorischen Erkrankungen und befallen zum größten Teil Personen mit schwächerem Immunsystem, wie z.B. Immunsupprimierte, Säuglinge und ältere Personen mit chronischen Vorerkrankungen (Rabaan et al., 2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV) und SARS-CoV-2 wurden erst in den vergangenen zwei Dekaden neu aus tierischen Reservoirs auf den Menschen übertragen (Cui et al., 2019) und können im Gegensatz zu den zuvor genannten Viren auch schwere Infektionen der unteren Atemwege auslösen, welche mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergehen (Ueffing et al., 2020). Dabei kam es in der SARS-CoV-Pandemie 2002 zu einer Mortalität von 9%, während das Virus sich in über 24 Ländern weltweit zeigte. MERS-CoV wies im Jahr 2012 mit 34.4% eine weitaus höhere Mortalitätsrate auf, breitete sich aber aufgrund einer geringeren Mensch-zu-Mensch-Übertragung vor allem endemisch auf der arabischen Halbinsel aus. SARS-CoV-2 löste wiederum eine globale Pandemie aus, über die unter 1.6 genauer berichtet wird. (Rabaan et al., 2020)

Es wird vermutet, dass sowohl SARS-CoV als auch MERS-CoV und SARS-CoV-2 als Zoonosen initial aus Fledermäusen entstanden, da sie eine große Ähnlichkeit mit Unterarten von Coronaviren aufweisen, welche regulär in Fledermäusen gefunden werden können (Rabaan et al., 2020).

1.3.2 Molekulare Grundlagen und Neurotropismus von SARS-CoV-2

Die Familie der Coronaviridae besteht aus einer Gruppe von einzelsträngigen Plusstrang-Ribonukleinsäure-Viren (Plusstrang-RNA-Viren), welche membranumhüllt vorliegen. Coronaviren haben ein großes virales Genom von etwa 30 Kilobasen (kB), das größte Genom aller bekannten RNA-Viren. Das SARS-CoV-2-Genom codiert für verschiedene Proteine, von denen das Spike-Protein das Bekannteste ist, da es relevant für den Eintritt des Virus in die Wirtszelle sowie Angriffspunkt für viele gegen SARS-CoV-2 entwickelte Impfstoffe ist. Das Spike-Protein ist keulenförmig und ragt aus der Membranoberfläche heraus. Mit diesem Oberflächenprotein bindet das Coronavirus an den Angiotensin-Converting-Enzyme-2-Rezeptor (ACE-2-Rezeptor), welcher transmembranär an verschiedenen Geweben im menschlichen Körper vorliegt, und so den Zelleintritt des Virus ermöglicht (Robert Koch Institut, 2023f).

1.3.2.1 Relevanz des ACE-2-Rezeptors

ACE-2-Rezeptoren finden sich z.B. im Flimmerepithel des Respirationstraktes, aber auch in Zellen des Herzens, der Nieren, des Gastrointestinaltraktes und des Gehirns (Baig et al., 2020). Über eine Interaktion von Spike-Protein und ACE-2-Rezeptor kommt der spezifische Gewebetropismus von SARS-CoV-2 zustande (Rabaan et al., 2020), was erklärt, wie COVID-19 zur Multiorganerkrankung werden kann. Auch Cavanagh (2005) bestätigte bereits, dass SARS-Coronaviren pathogen auf verschiedene Körpersysteme gleichzeitig wirken können. Durch Mutationen im Spike-Protein kann der Tropismus angepasst werden, wodurch ein Viruseintritt in weitere Zellformen möglich wird (Modrow et al., 2010, S. 256).

Sowohl neuronale als auch nicht-neuronale Zellen des Gehirn weisen ACE-2-Rezeptoren in unterschiedlicher Quantität auf, darunter z.B. im Bulbus olfactorius und den paraventriculären Nuclei des Thalamus mit hoher Expression, aber auch in Zellen des Gefäßendothels (Sowa et al., 2023). Bereits beim Auftreten von SARS-CoV 2002 wurden neurologische Symptome bei Erkrankten bemerkt und Hinweise auf eine Infektion des Gehirns durch das damalige SARS-Virus gefunden (Netland et al., 2008, Mao et al., 2020). Das neue Coronavirus SARS-CoV-2 weist eine 10-

bis 20-fach höhere Bindungsaffinität zum ACE-2-Rezeptor auf als SARS-CoV (Wrapp et al., 2020), was wiederum eine potenzierte neuronale Affinität des neuen Virus vermuten lässt.

Aufgrund dieser Tatsachen liegt die Vermutung nahe, dass ein Auftreten neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome bei COVID-19 im Zusammenhang mit einer Neurotropie und Neuroinvasion des Virus stehen.

1.3.2.2 Mögliche Wege der Neuroinvasion

Das Feld der neurologischen Manifestationen sowie ihrer pathologischen Hintergründe dieser bei COVID-19 wird nach wie vor stark erforscht, wodurch eine massive Bandbreite an Informationen und Erkenntnissen vorliegt, welche zum größten Teil weitere Erforschung und Bestätigung durch andere Studien benötigt. Da der genaue Mechanismus der Neuroinvasion nicht Teil dieser Dissertation ist, soll an dieser Stelle nur ein grober Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft zu diesem Punkt gegeben werden, um ein grundlegendes Verständnis zu ermöglichen.

Es gibt verschiedene Theorien darüber, auf welchem Weg eine Neuroinvasion von SARS-CoV-2 zustande kommen könnte. Ein hoch diskutierter Ansatz ist der Weg über die systemische Zirkulation: Zum einen könnte das Virus über den ACE-2-Rezeptor am Gefäßendothel Schäden verursachen und somit die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Andererseits könnte auch durch einen im Rahmen der Infektion ausgelösten Zytokinsturm bei einer massiven inflammatorischen Reaktion die Gefäßpermeabilität erhöht werden und auf diesem Weg ein Durchdringen des Virus in das Gehirn ermöglicht werden. Eine weitere Überlegung in der Literatur ist der Eintritt des Virus über die Penetration peripherer Nerven, am wahrscheinlichsten über den Bulbus olfactorius, dessen Zellen auch den ACE-2-Rezeptor exprimieren. (Sowa et al., 2023)

1.3.2.3 Pathogenese neurologischer und neuropsychologischer Symptome

Ein Tropismus hinsichtlich der Bulbus-Zellen könnte erklären, wie es im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung zu Geruchsstörungen oder sogar einer Anosmie

kommen kann. Über retrograden synaptischen Übertritt und axonalen Transport wäre eine Invasion des Gehirns denkbar. Dies könnte wiederum mit kognitiven Einschränkungen wie Gedächtnisstörungen und Konzentrationsproblemen in Bezug stehen. Interessant ist hierbei zu bemerken, dass eine im Vergleich eher geringere Expression des ACE-2-Rezeptors im Hippocampus vorliegt (Sowa et al., 2023), welcher als Teil des limbischen Systems eine große Rolle in der Bildung des Gedächtnisses spielt. Zudem konnte SARS-CoV-2 bisher nicht im Parenchym des Bulbus olfactorius nachgewiesen werden (Berlit P. et al., 2022).

Die Ursache für die von SARS-CoV-2-Infizierten angegebenen Störungen des Geruchssinns scheint laut der aktuellen deutschen Leitlinie für neurologische Manifestationen bei COVID-19 eher in einer lokalen Entzündungsreaktion mit Schleimhautschwellung als in einer Zerstörung der olfaktorischen Neurone zu liegen (Berlit P. et al., 2022), was durch die Tatsache unterstützt wird, dass Geruchsstörungen meist kurzzeitig und vor allem in der Phase der akuten Infektion auftreten. Auch kognitive Defizite entstehen vermutlich über multifaktoriell bedingte inflammatorische Prozesse im Gehirn (Cian et al., 2022).

Die Pathogenese neurologischer Beschwerden bei COVID-19-Erkrankung bedarf weiterhin ausführlicher Forschung, um die beschriebenen Thesen endgültig zu bestätigen oder zu widerlegen.

1.3.3 Corona-Virus-Disease-19 (COVID-19)

Klinisch können sich Infektionen mit SARS-CoV-2 sehr verschieden äußern. Unter dem Namen Coronavirus-Disease-19 werden diese Krankheitsverläufe zu einem Krankheitsbild zusammengefasst.

Eine generelle Unterteilung kann in symptomatische und asymptomatische Verläufe geschehen, wobei die genaue Anzahl an asymptomatischen Verläufen einer Infektion mit SARS-CoV-2 in der Literatur unklar ist (Wiersinga et al., 2020). In etwa 80% der symptomatischen Fälle kommt es zu subklinischen oder milden Krankheitsverläufen, welche sich vor allem mit Symptomen klassischer Erkältungskrankheiten, wie z.B. Halsschmerzen, trockenem Husten, Schnupfen und ggf. Fieber sowie Fatigue, zeigen (da Silva et al., 2022, Robert Koch Institut, 2023f).

Schwere Krankheitsverläufe treten bei ca. 15% der Erkrankten und zumeist bei SARS-CoV-2-Infizierten auf, welche älter als 80 Jahre sind, chronische Vorerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, eine chronische Niereninsuffizienz oder ein Defizit des Immunsystems aufweisen (Robert Koch Institut, 2023h, Pollard et al., 2020). In diesen Fällen kommt es meist nach der ersten Krankheitswoche zu einer klinischen Verschlechterung der erkrankten Person, welche eine beidseitige interstitielle Pneumonie mit Hypoxämie entwickeln kann und ggf. sogar intensivmedizinische Überwachung benötigt (Robert Koch Institut, 2023f, da Silva et al., 2022). Bei 5% der Infizierten kommt es zu einem kritischen Krankheitsverlauf, bei dem sich aus der vorangegangenen Pneumonie ein acute respiratory distress syndrome (ARDS) bis hin zum Versagen der Lungenfunktion, aber auch weitere Komplikationen wie ein septischer Schock oder Multiorganversagen entwickeln kann (da Silva et al., 2022).

Extrapulmonale Manifestationen treten zwar häufig, aber nicht nur bei intensivpflichtigen SARS-CoV-2-Infizierten auf, sondern können sich bereits bei nur mild erkrankten Personen zeigen. Dazu zählen einerseits gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder häufiger Diarrhö (Robert Koch Institut, 2023f), andererseits aber auch eine große Bandbreite an neurologischen Manifestationen.

Neurologische Symptome bei Infektion mit SARS-CoV-2 sind häufig, vielfältig und gehen oft nicht mit dem Schweregrad der respiratorischen Beschwerden einher. Die wohl am häufigsten auftretenden neurologischen Symptome bei COVID-19 sind Kopfschmerzen, Fatigue und die Beeinflussung bzw. der Verlust des Geruchs- und/oder Geschmackssinns (Berlit P. et al., 2022). Des Weiteren werden auch neurokognitive Funktionsstörungen beschrieben, worunter z.B. Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen sowie Verwirrtheit und sogenannter Brain Fog fallen (Robert Koch Institut, 2023f). Brain Fog bezeichnet einen Zustand, in dem der Patient ein insgesamt verlangsamtes und erschwertes Denken sowie ein verschwommenes Gedächtnis erlebt (Robert Koch Institut, 2023f). Auch schwerwiegendere neurologische Krankheitsbilder wie Hirnnervenaffektionen, Enzephalopathien, Enzephalitiden, ischämische Schlaganfälle, intrazerebrale Blutungen und neuromuskuläre Erkrankungen wurden bereits im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion beobachtet (Berlit P. et al., 2022). Auf den aktuellen

Stand der Wissenschaft zu neurologischen Symptomen, kognitiven Defiziten sowie dem Vorliegen von Fatigue und Depression bei Infektion mit SARS-CoV-2 wird im Unterpunkt 1.5 genauer eingegangen. Da schwerwiegende neurologische Komplikationen wie z.B. Enzephalitiden oder Schlaganfälle nicht Teil dieser Dissertationsarbeit sein werden, wird die wissenschaftliche Informationslage zu diesen Krankheitsbildern hier nicht weiter erläutert.

Die Inkubationszeit der COVID-19-Infektion kann zwischen einem und vierzehn Tagen betragen, dauerte zu Beginn der pandemischen Ausbreitung im Schnitt aber vier bis fünf Tage (Long et al., 2022). Bei der seit Ende 2021 vorherrschenden Omikron-Variante ist die Inkubationszeit im Schnitt etwas kürzer und beträgt ca. drei Tage (Robert Koch Institut, 2023f). Eine Infektiosität kann auch bei asymptomatisch Infizierten bzw. vor Symptombeginn bestehen. In der Hälfte aller Virusübertragungen sind Infizierte ohne spezifische COVID-19-Symptome die Überträger (Long et al., 2022). Das Virus kann von den Infizierten bereits drei Tage vor Symptombeginn ausgeschieden werden; die Viruslast steigt in den ersten Tagen stetig an und erreicht ihren Höhepunkt mit Beginn der Symptome (ebd.).

Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion wird durch einen direkten Erregernachweis über die Durchführung einer real-time Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gestellt. Dafür wird ein Abstrich des Nasen-Rachen-Raumes des SARS-CoV-2-Infizierten benötigt, eine Auswertung dauert meist ein bis zwei Tage. Für schnellere Diagnosestellung stehen heutzutage auch Geräte für eine Point-of-care-Testung (POCT) zur Verfügung. Zudem gibt es die Möglichkeit über Antigen-Tests, sogenannte Schnelltests, innerhalb von ca. 15 Minuten ein Ergebnis im Selbsttest zu erhalten. Für eine sichere Diagnosestellung wird in Deutschland vom Robert-Koch-Institut jedoch die Durchführung einer PCR empfohlen. (Robert Koch Institut, 2023c)

Therapeutische Möglichkeiten umfassen je nach Krankheitsverlauf reine symptomatische Maßnahmen über antivirale und immunmodulatorische Medikation bis hin zur intensivmedizinischen Überwachung mit Sauerstofftherapie (Robert Koch Institut, 2023g).

1.3.4 Long-COVID und Post-COVID

Auf der Website des Robert Koch Instituts (RKI) wird Long-COVID definiert als „gesundheitliche Beschwerden, die jenseits der akuten Krankheitsphase einer SARS-CoV-2-Infektion von 4 Wochen fortbestehen oder neu auftreten“ (Robert Koch Institut, 2023b).

Dieses Krankheitsbild ist also charakterisiert durch Fortbestehen von Symptomen, welche im akuten Krankheitsverlauf aufgetreten sind oder welche sich im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion nach der akuten Krankheitsphase bilden und über einen längeren Zeitraum verbleiben. Dabei wird bei Symptomen, welche noch 12 Wochen nach der Infektion bestehen oder neu bzw. erneut auftreten und nicht durch andere Ursachen erklärt werden können, von Post-COVID gesprochen (Koczulla, 2022).

Unter die Beschwerden, welche von den Erkrankten genannt werden, fallen neben abnormer Fatigue beispielsweise auch kognitive Defizite, wie Konzentrationsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen, sowie Sprachstörungen (Koczulla, 2022). Diese können bis zu 20% der Erkrankten nach SARS-CoV-2-Infektion betreffen (Ceban et al., 2022) und unabhängig vom Schweregrad der akuten Infektion auftreten (Koczulla, 2022). Auch Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angststörungen und Depressionen sind häufige neuropsychiatrische Folgen einer COVID-19-Erkrankung (Dix and Roy, 2022). Diese Symptome beeinflussen oft in großem Ausmaß die Fähigkeit der Erkrankten, das alltägliche Leben zu meistern (Koczulla, 2022).

Bisher ist nicht bekannt, wie diese Beschwerden kausal therapiert werden können. Umso relevanter ist die Erforschung kognitiver Fähigkeiten über regelmäßige Untersuchungen ab dem Moment der Akutinfektion über mehrere Monate hinaus, um Aussagen über die Entwicklung, mögliche Risikofaktoren und präventive Maßnahmen gegen die Entwicklung dieser Beschwerden treffen zu können.

1.4 Aktueller Stand der Forschung

An diesem Punkt soll noch einmal im Genaueren auf den aktuellen Stand der Forschung im Bereich der neurologischen und im Besonderen auch der kognitiven Beschwerden bei SARS-COV-2-Infektion eingegangen werden, um eine Grundlage zu schaffen, welche eine bessere Vergleichbarkeit mit den in Kapitel 3 aufgelisteten Ergebnissen aus der POPCOV²-Studie ermöglicht. Um auch Fatigue und Depression als mögliche ursächliche Faktoren in Bezug setzen zu können, soll auch über diese ein Einblick in bisherige wissenschaftliche Arbeiten gegeben werden.

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sowohl das neue Coronavirus SARS-CoV-2 als auch im Speziellen das große Feld möglicher neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome in der Akutphase und im postinfektiösen Verlauf weiterhin aktiv erforscht werden und immer wieder neue Erkenntnisse ins Licht treten. Dies macht die Literaturrecherche unübersichtlich und erschwert es, klare und definitive Aussagen zu bestehenden Fragestellungen zu finden. Im Folgenden werden die Ergebnisse einer aktuellen Literaturrecherche zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit aufgelistet.

1.4.1 Neurologische Symptome bei COVID-19

Bereits in den ersten Monaten der Virusausbreitung wurden verschiedene neurologische Manifestationen von Klinikern beobachtet und beschrieben. Eine der ersten retrospektiven Studien wertete Daten von 214 mit SARS-CoV-2-Infizierten und in Wuhan (China) hospitalisierten Personen aus. Hier zeigten sich in über einem Drittel der Fälle neurologische Manifestationen unterschiedlicher Genese, am häufigsten war das zentrale Nervensystem mit Schwindel (17%) und Kopfschmerzen (13%) betroffen. Zu finden waren diese Beschwerden v.a. bei Personen mit schwerwiegender COVID-19-Erkrankung, welche gleichzeitig weniger starke klassische Symptome wie Fieber oder Husten aufwiesen. Einige SARS-CoV-2-Infizierte zeigten sich sogar lediglich mit neurologischen Symptomen. Das periphere Nervensystem war am häufigsten im Rahmen von Geruchs- (6%) und Geschmacksveränderungen (5%) betroffen (Mao et al., 2020). Auch eine weitere frühe Studie von Januar 2020 aus Wuhan beschrieb schon damals neben

respiratorischen Symptomen das Vorliegen von Verwirrung bei 9% sowie von Kopfschmerzen bei 8% der SARS-CoV-2-Infizierten (Chen et al., 2020).

Auch Travi et al. (2021) fanden in ihrer retrospektiven Untersuchung von 901 SARS-CoV-2-Infizierten aus Norditalien Anfang 2020 eine Prävalenz neurologischer Symptome von ca. 30% sowie eine große Diversität der Symptommanifestation. Im Gegensatz zu Mao et al. zeigten sich in dieser Studie COVID-19-spezifische neurologische Manifestationen eher bei mild bis moderat erkrankten Personen (37.1% bei milder Erkrankung, 20.6% bei schwerwiegender Erkrankung), was auch andere Studien bestätigen (Rogers et al., 2021). Darunter fielen beispielsweise Geruchs- und Geschmacksverlust (11% bei milder Erkrankung) oder Verwirrung und Schwindel (9.5% bei milder Erkrankung). Auch seltenere Symptome wie psychomotorische Agitation (5%) oder Krampfanfälle (3.1%) wurden bei moderatem Krankheitsverlauf häufiger beobachtet. Unspezifische neurologische Symptome wie Kopfschmerzen und Synkopen wiesen keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen milden und schwerwiegenderen COVID-19-Verläufen auf. Krankheitsverläufe mit isoliertem Auftreten von neurologischen Symptomen gingen mit einem höheren Überleben einher, respiratorische Beschwerden ohne neurologische Manifestationen standen meist im Zusammenhang mit schwerwiegenderen Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität. (Travi et al., 2021)

Mittlerweile ist das Wissen über das Auftreten von neurologischen Symptomen bei Infektion mit SARS-CoV-2 weit verbreitet. In Deutschland gibt es nun auch eine Leitlinie, welche mögliche Symptome beschreibt und auf Diagnostik und Therapie nach aktuellem Wissensstand eingeht. Sie beschreibt eine Assoziation von SARS-CoV-2 mit schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen, darunter Enzephalitiden, Schlaganfällen, zerebralen Blutungen und Koma. Diese sind vor allem bei SARS-CoV-2-Infizierten auf der Intensivstation zu finden, sind jedoch nicht ausschließlich an die akute infektiöse Phase gebunden, da sich auch schon Enzephalitiden in der postinfektiösen Phase zeigen. (Berlit P. et al., 2022)

Kopfschmerzen sind bei akuter COVID-19-Erkrankung ein sehr häufiges Symptom, welches bei nicht-hospitalisierten SARS-CoV-2-Infizierten häufiger als bei den schwerwiegend Erkrankten aufzutreten scheint (Czarnowska et al., 2023). Oft halten sie mehr als 72 Stunden an und sind weitestgehend resistent gegen

analgetische Medikation (Hingorani et al., 2022). Auch nach der Akutphase zeigen sich bei 44% der Betroffenen weiterhin Kopfschmerzen. Eine kausale Therapie ist bisher nicht bekannt. (Berlit P. et al., 2022)

Wie bereits zuvor angesprochen ist auch eine Störung des Geruchs- oder Geschmackssinns bei COVID-19-Infektion ein weitverbreitetes Symptom. Die Prävalenz einer Dysfunktion von olfaktorischem und/oder gustatorischem System reicht in Metaanalysen von 41% bis 56% (Agyeman et al., 2020, Ganesh et al., 2022). Meist kommen diese Beschwerden bei zuvor gesunden, jüngeren SARS-CoV-2-Infizierten vor, die mildere Verlaufsformen der Infektion durchmachen, und die Prävalenz des Auftretens scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen (Agyeman et al., 2020). Der Geruchssinn ist häufiger betroffen als der Geschmackssinn und oft initiales oder sogar einziges Symptom der Erkrankung. Meist verbessern die Beschwerden sich selbstständig in den ersten 2-3 Wochen nach dem Auftreten, in seltenen Fällen dauert es etwas länger. Nach 6 Monaten hat sich bei 85% der Betroffenen der Geruchssinn wieder normalisiert, nach einem Jahr verspüren lediglich noch 5% eine Beeinträchtigung (Berlit P. et al., 2022).

1.4.2 Kognitive Dysfunktion bei COVID-19

Auch in den frühen Phasen der Pandemie, in denen die wissenschaftliche Erforschung des neuartigen Coronavirus erst begann, zeigten sich bereits Fälle von SARS-CoV-2-Infizierten, welche nach durchgemachter COVID-19-Infektion langandauernde Fatigue oder kognitive Schwierigkeiten erlebten (Zhou et al., 2020, Halpin et al., 2021, Ritchie et al., 2020).

Dabei fasst der Begriff „kognitive Funktionsstörungen bei COVID-19“ verschiedenste Beschwerden zusammen, darunter beispielsweise Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite, Störungen der Exekutivfunktionen oder Sprache und eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit (Akinci et al., 2023, Berlit P. et al., 2022, Schild et al., 2023, Jacot de Alcântara et al., 2023, Cian et al., 2022).

In der 2023 vorliegenden Literatur werden kognitive Defizite im Zusammenhang mit COVID-19-Infektion zwar häufig erwähnt (Akinci et al., 2023, Schild et al., 2023,

Jacot de Alcântara et al., 2023, Hingorani et al., 2022, Dix and Roy, 2022, Badenoch et al., 2022, Ceban et al., 2022, Cian et al., 2022, Niazkar et al., 2020, Ritchie et al., 2020, Zhou et al., 2020), es zeichnet sich aber ein sehr heterogenes Bild ab. Häufig beinhalten Studien nur Selbstberichte ohne eine objektive Untersuchung von SARS-CoV-2-Infizierten, oder messen mittels globaler Tests vereinzelte Aspekte der kognitiven Funktion und ziehen daraus Schlussfolgerungen. Viele Studien beschreiben zudem lediglich kleine Fallkohorten, oftmals gibt es keine Kontrollgruppe oder es werden spezifische Untergruppen beobachtet und andere im Gesamten außer Betracht gelassen. Ausführliche neurokognitive Untersuchungen werden in den wenigsten Studien durchgeführt, und wenn doch, dann meist bei hospitalisierten Personen mit schwerwiegenderen Verläufen von COVID-19.

Eine Metaanalyse von Anfang 2023 analysierte 28 Studien, welche kognitive Defizite bei SARS-CoV-2-Infizierten betrachten. Hier wurden bei 52.3% der COVID-19-Erkrankten in der akuten Phase kognitive Defizite gefunden, die Spannweite reichte jedoch von 2.7% bis 100%. Viele der untersuchten SARS-CoV-2-Infizierten hatten schwerwiegende Krankheitsverläufe mit begleitenden neurologischen Komplikationen wie z.B. einer Enzephalopathie, welche das Auftreten kognitiver Einschränkungen wahrscheinlicher machten. Jacot et al. schlussfolgerten, dass kognitive Defizite bei hospitalisierten COVID-19-Erkrankten häufig seien, konnten aber keine Aussagen über SARS-CoV-2-Infizierte mit mildereren Krankheitsverläufen in Heimquarantäne treffen (Jacot de Alcântara et al., 2023).

Kognitive Defizite im Zusammenhang mit COVID-19 können im akuten, subakuten und postakuten Stadium gefunden werden und in einigen Fällen über mehrere Monate verbleiben (Berlit P. et al., 2022, Dix and Roy, 2022). Sie treten wie auch andere neurologische Symptome unabhängig vom Schweregrad der respiratorischen Erkrankung auf (Berlit P. et al., 2022), sind jedoch häufiger bei Personen mit mildem COVID-19-Verlauf zu finden (Costa et al., 2023). Dabei ist eine bereits vor der Infektion mit SARS-CoV-2 vorliegende neuropsychologische oder neuropsychiatrische Diagnose keine Voraussetzung für die Entwicklung entsprechender Symptome während einer COVID-19-Infektion. SARS-CoV-2-Infizierte mit vorbestehenden kognitiven Defiziten oder Erkrankungen wie z.B. Demenz sowie Personen höheren Alters zeigen jedoch eine erhöhte Vulnerabilität

für die Entwicklung oder Verschlechterung kognitiver Funktionsstörungen (Dix and Roy, 2022). Nur ein geringer Anteil der subjektiv von kognitiven Defiziten Betroffenen scheint jedoch auch klinisch relevante kognitive Defizite in der objektiven Testung aufzuweisen (Costa et al., 2023).

Studien, welche die kognitiven Funktionen von SARS-CoV-2-positiven Untersuchungspersonen in der akuten Infektionsphase untersuchten, fanden bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden eine höhere Prozentzahl an Personen mit mindestens einem pathologischen Testergebnis in einer Reihe an Untersuchungen als in der Kontrollgruppe ohne Infektion (Akinci et al., 2023, Cian et al., 2022). Es zeigten sich die größten Defizite im Bereich von Lernen und Gedächtnisleistungen (Cian et al., 2022). Es lässt sich jedoch diskutieren, ob eine verschlechterte Kognition bei COVID-19-Infektion durch eine Neuroinvasion des Virus ausgelöst wird, oder ob möglicherweise auch umgebende Faktoren, wie z.B. soziale Isolation, veränderte Stimmung und verstärkte Angst aufgrund der globalen Pandemiesituation ursächliche Faktoren sind. Santangelo et al. (2021) untersuchten den Effekt der Selbstisolation während der ersten Monate der Pandemie, unabhängig davon ob eine Infektion mit SARS-CoV-2 bestand oder nicht. 30% der in dieser Studie untersuchten Studienteilnehmenden gaben zeitweilige kognitive Defizite während der Selbstisolation an, einige der Untersuchungspersonen beschrieben diese sogar als andauernd. Zusammenhänge konnten hier mit Bildungsgrad, sozialer Interaktion und Depressionssymptomen gesehen werden, was vermuten lässt, dass auch bei SARS-CoV-2-positiven Personen in Heimquarantäne eine Verbindung dieser Faktoren zu subjektiv bemerkten kognitiven Einschränkungen besteht.

Kognitive Schäden, welche im Rahmen eines Long- bzw. Post-COVID-Syndroms auftreten oder nach Infektion verbleiben, werden weiterhin ausgiebig erforscht. Trotz ausgiebiger Untersuchungen können bei diesen SARS-CoV-2-Infizierten oft keine oder nur unspezifische Ergebnisse nachgewiesen werden (Hingorani et al., 2022). Im Gegensatz dazu stehen Aussagen anderer Studien: Badenoch et al. (2022) fanden in ihrer Metaanalyse ein objektiv messbares Auftreten kognitiver Defizite nach SARS-CoV-2-Infektion bei 20.2% der untersuchten Studienteilnehmenden. In der von Costa et al. (2023) untersuchten Kohorte an SARS-CoV-2-positiven Personen, welche ebenfalls zu Teilen in Düsseldorf

durchgeführt wurde, verblieben zudem vorliegende subjektive kognitive Beschwerden und neuropsychiatrische Symptome zumeist über den gesamten Untersuchungszeitraum von einem Jahr, wohingegen sich die objektive kognitive Funktion im gleichen Zeitraum verbesserte.

Eine kausale Therapiemöglichkeit kognitiver Dysfunktion in der akuten oder postakuten Phase von COVID-19 ist bisher nicht bekannt. Empfehlungen in der Literatur beschränken sich zur Zeit auf eine umfassende Diagnostik mit neuropsychologischer Testung und eine interdisziplinäre Betreuung der Betroffenen (Berlit P. et al., 2022) oder weisen auf die Möglichkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 als präventive Maßnahme hin (Dix and Roy, 2022). Umso relevanter ist die weitere Erforschung dieses Gebiets, um betroffenen Personen Angriffspunkte bieten zu können, welche ihre Beschwerden verbessern können und um durch ein tiefergehendes Verständnis der Pathogenese und möglicher Risikofaktoren neurokognitiver Defizite die Wahrscheinlichkeit ihrer Entstehung zu verringern.

Auch eine spontane Rückbildung der Symptome wird diskutiert. Metaanalysen belegen ein Fortbestehen von kognitiven Defiziten ohne wesentliche Besserung über die ersten sechs Monate nach Infektion (Badenoch et al., 2022). In der deutschen Leitlinie zu neurologischen Manifestationen nach COVID-19-Erkrankung wird eine Verbesserung der Symptomatik nach sechs Monaten angegeben, jedoch zeige die sich deutlich geringer als bei nicht-infizierten Kontrollpersonen (Berlit P. et al., 2022).

Es wird deutlich, dass das Wissen bezüglich kognitiver Funktionsstörungen bei akuter SARS-CoV-2-Infektion und im postakuten Verlauf weiterhin große Lücken aufweist. Hier muss zukünftig detaillierter geforscht werden, um bisherige Befunde zu validieren und die Datenbasis zu verbreitern. Dies ist notwendig, um Betroffenen, welche aktuell ihrer Situation oft hilflos gegenüberstehen, adäquate Diagnostik und Therapie zukommen lassen zu können und durch Identifikation von möglichen Risikofaktoren präventiv tätig werden zu können.

1.4.3 Fatigue und Depression bei COVID-19

Die meisten Studien, welche kognitive Defizite bei SARS-CoV-2-positiven Personen beschreiben, geben außerdem Fatigue und neuropsychiatrische Symptome bei vielen der untersuchten Studienteilnehmenden an. Ein Einfluss von Fatigue oder Depressionssymptomen auf die kognitive Leistung ist bekannt und wurde auch vor der Pandemie schon untersucht und bestätigt (Marrie et al., 2021, Morrow et al., 2016, Whitehouse et al., 2019, Andreasen et al., 2019).

Eine Depression kann als eigenständige psychische Erkrankung entstehen oder im Rahmen anderer Stressoren oder Erkrankungen auftreten. Es kommt dabei zu einer allgemeinen Veränderung der Stimmungslage des Betroffenen mit vermehrter Niedergeschlagenheit oder Gefühlsarmut, Antriebsarmut und Interessensverlust (WHO - World Health Organization, 2019). Das Symptom Fatigue definiert sich als eine „subjektiv oft stark einschränkende, in Bezug auf die vorangegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessernde subjektive Erschöpfung auf somatischer, kognitiver und/oder psychischer Ebene“ (Berlit P. et al., 2022). Meist tritt Fatigue im Rahmen chronischer Erkrankungen oder Krebserkrankungen auf.

1.4.3.1 Fatigue

Angaben über die Prävalenz von Fatigue bei Infektion mit SARS-CoV-2 variieren in der Literatur sehr stark und reichen von etwa einem Drittel der untersuchten Personen (Cho et al., 2023) bis hin zu 79% (Hedin et al., 2023). Deutlich wird aber, dass Fatigue das neben Husten und Kopfschmerzen am häufigsten berichtete Symptom der akuten COVID-19-Erkrankung ist.

In den Daten einer Metaanalyse von 2021, welche 81 Studien beinhaltete, zeigte sich ein Auftreten von Fatigue bei 32% der untersuchten Post-COVID-Betroffenen (Ceban et al., 2022). Etwas geringere Prävalenzen von ca. 24% zeigen sich in aktuelleren Studien (Elmazny et al., 2023, Badenoch et al., 2022). Schild et al. (2023) untersuchten Individuen, welche alle subjektiv kognitive Beschwerden nach COVID-19-Erkrankung angaben, und fanden in dieser Gruppe sogar eine Fatigue-Prävalenz von 76.9%. Mehrere Studien geben eine Assoziation von Fatigue und weiblichem Geschlecht an (Ceban et al., 2022, Hartung et al., 2022). Weitere

mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Fatigue nach COVID-Infektion könnten jüngeres Alter, vorbestehende neuropsychiatrische Komorbiditäten und die Anzahl der COVID-19-Symptome in der Akutinfektion sein, wobei sich letzteres in einer Studie als statistisch signifikant herausstellte (Hartung et al., 2022). Dabei spielt der Schweregrad der COVID-19-Erkrankung wohl eher eine untergeordnete Rolle für die Entwicklung von Fatigue im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms (Ceban et al., 2022, Rogers et al., 2020, Schild et al., 2023, Hartung et al., 2022). Ceban et al. (2022) sahen keine Verringerung der Fatigue-Prävalenz im zeitlichen Verlauf, wohingegen Hartung et al. (2022) eine Verbesserung der Symptomatik beobachteten.

Ein Zusammenhang zwischen Fatigue und kognitiver Dysfunktion wird häufig vermutet aber oftmals nicht untersucht. Hartung et al. (2022) sahen bei lediglich 5% ihrer Studienteilnehmende beide Symptomaten und konnten daher keine signifikante Assoziation der Faktoren im Post-COVID-Verlauf nachweisen. In ihrer Studie zeigte sich Fatigue eher bei jüngeren SARS-CoV-2-Infizierten in der akuten Krankheitsphase, während sich kognitive Defizite eher bei älteren Personen und mehrere Wochen bis Monate nach der COVID-19-Erkrankung entwickelten.

1.4.3.2 Depression

Die Ausbreitung übertragbarer Erkrankungen wie SARS-CoV-2 kann psychologische und psychiatrische Schäden in der Bevölkerung hinterlassen (Daniali et al., 2023). Ein wichtiger Faktor hierbei ist die verspürte Hilflosigkeit, die durch die Aussetzung gegenüber einer Situation, die das Individuum nicht kontrollieren kann, entsteht (Pryce et al., 2011, Seligman, 1975), und dadurch negative Emotionen im Sinne von Depressionen oder Angststörungen auslösen kann (Daniali et al., 2023). Auch bei vorangegangenen Pandemien konnte dieses Phänomen bereits beobachtet werden (AlNajjar et al., 2017).

Im Folgenden genannte Prävalenzen von Depressionssymptomen sind immer in Relation zum Auftreten von Depressionen in der Allgemeinbevölkerung zu betrachten. Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Pandemiegeschehen stiegen weltweit negative Emotionen und insbesondere Depressionen an (Daniali et al., 2023). Die Prävalenz von Depressionen in der Allgemeinbevölkerung lag laut einer

Metaanalyse von 2020 bei 33.7% (Salari et al., 2020). Dabei spielt eine Assoziation mit einer höheren COVID-19-Infektionsrate eine große Rolle. Die zu Beginn der Pandemie rasant steigenden Infektionszahlen lösten global viel Angst, Stress und depressive Symptome aus, in späteren Phasen der Pandemie sah man hingegen tendenziell eine Abnahme neuropsychologischer und psychiatrischer Symptome. Zudem scheint eine Assoziation stressbedingter Symptome mit einem jüngeren Alter zu bestehen. (Deng et al., 2021) Auch die aufgrund von Lockdown-Maßnahmen verstärkte Einsamkeit hatte einen moderaten Effekt auf Depressionssymptome (Gabarrell-Pascuet et al., 2023).

In einer Metaanalyse von 2021 fanden Deng et al. (2021) über 31 Studien hinweg eine gepoolte Prävalenz von 45% für das Auftreten depressiver Symptome in der Akutinfektion mit SARS-CoV-2, dabei zeigten sich vor allem milde depressive Symptomatiken. Lediglich eine der eingeschlossenen Studien untersuchte SARS-CoV-2-Infizierte in Heimquarantäne, bei dieser Population konnte eine Prävalenz von Depressionssymptomen von 35% nachgewiesen werden (Zarghami et al., 2020). Damit liegt die Prävalenz von Depression bei SARS-CoV-2-Infizierte in Heimquarantäne wohl etwas geringer als die derjenigen, die stationär behandelt werden, es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Populationen gefunden werden (Deng et al., 2021).

Angaben über das Auftreten von Depression bei Long- oder Post-COVID-Erkrankten liegen meist bei ca. 15% (Premraj et al., 2022, Elmazny et al., 2023). Auch hier stellt sich die Frage, ob die Symptomatik Folge der COVID-19-Erkrankung ist oder eher im Zusammenhang mit der globalen Pandemiesituation steht. Hartung et al. (2022) fanden eine starke Korrelation zwischen depressiven Symptomen und pathologischen Fatigue-Scores, sahen aber auch einen Zusammenhang mit dem Pandemiegeschehen.

Ein Zusammenhang zwischen Depression und kognitiven Defiziten nach COVID-19-Erkrankung könnte demnach bestehen, jedoch ist die Richtung der Kausalität fragwürdig. Depressive Symptome könnten die Kognition beeinflussen so wie auch eine verschlechterte kognitive Leistung Depressionen hervorrufen könnte. (Miskowiak et al., 2021)

Relevant ist jedoch in jedem Fall die eingeschränkte Lebensqualität, welche von Betroffenen nach COVID-19-Infektion aufgrund kognitiver Defizite, Fatigue oder psychiatrischer Beschwerden erfahren wird. Ceban et al. (2022) berichten in ihrer Metaanalyse, dass 72% der untersuchten SARS-CoV-2-Infizierten eine Reduktion in mindestens einer Quality-of-Life-Dimension im Vergleich zu regionalen Normen, Kontrollkohorten oder Baselineuntersuchungen vor COVID-19-Infektion aufwiesen. Diese Angabe beschreibt eine kaum fassbare Anzahl an Menschen, welche im weiteren Verlauf nach der Infektion also messbare Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten verspürten. Neben dem Individuum bedeutet dies aber auch eine massive Herausforderung für das Gesundheitssystem, welches diese Betroffenen ohne bzw. mit lediglich geringfügigem evidenzbasiertem Wissen behandeln muss, sodass bestehende gesellschaftliche und soziale Strukturen nicht zusammenbrechen. Die Wichtigkeit der Erforschung dieser Population tritt somit in den Vordergrund.

1.5 Die Pandemie

In der Literatur sind bislang fünf Pandemien bekannt, von denen die COVID-19-Pandemie die fünfte und somit die aktuellste ist (Sowa et al., 2023).

Die COVID-19-Pandemie begann im Dezember 2019 mit dem ersten Nachweis des später SARS-CoV-2 genannten Coronavirus in Wuhan, China. Von dort aus breitete sich das Virus rasant über den gesamten Globus aus. Am 27.01.2020 wurde es erstmals auch in Deutschland nachgewiesen. Über initial vereinzelte Hotspots kam es rapide zu einer flächendeckenden Infektionswelle, bei der die Nachverfolgung einzelner Infizierter und ihrer Kontakte nicht mehr möglich war. Am 11.03.20 erklärte die World Health Organization (WHO) die Ausbreitung des Coronavirus zu einer globalen Pandemie (World Health Organization, 2020).

Aufgrund der unkontrollierbaren Ausbreitung des Virus wurde die Pandemie neben der medizinischen Herausforderung im Umgang mit den Erkrankten auch schnell zu einer gesellschaftlichen und politischen Kraftanstrengung. Die erste Infektionswelle sollte gestoppt oder weitestgehend verlangsamt werden, um eine Überlastung des medizinischen Sektors und damit einen Einbruch der nationalen Gesundheitsstruktur zu verhindern. Die Bundesregierung Deutschlands musste daher zeitnah handeln und gab daraufhin bereits im März 2020 Leitlinien zum gesellschaftlichen Umgang heraus (Bundesregierung, 2020). Diese beinhalteten eine Kontaktreduzierung auf den eigenen Hausstand sowie einen Mindestabstand von 1,5 m zu anderen Personen in der Öffentlichkeit. Es wurden zudem Schulen, Gastronomie und Dienstleistungsbetriebe, welche körperliche Nähe voraussetzten, geschlossen und allen Arbeitnehmenden, sofern möglich, das Arbeiten aus dem Homeoffice empfohlen. Im weiteren Verlauf wurden die Empfehlungen der Bundesregierung für den Einzelnen mit Hilfe der AHA-Regeln vereinfacht: Man solle Abstand halten, auf Hygieneregeln achten (v.a. regelmäßig Hände waschen) und zudem eine Alltagsmaske tragen.

Quarantäne- bzw. Isolationspflichten für Infizierte und Kontaktpersonen änderten sich aufgrund steter Anpassung an das Infektionsgeschehen regelmäßig. Ab Dezember 2020, als die Datenerhebung für diese Dissertation begann, betrug die Isolationspflicht für mit SARS-CoV-2-infizierte Personen mindestens 10 Tage ab Nachweis des Erregers. Ab diesem Zeitpunkt konnte eine Freitestung mittels PCR-

oder Schnelltest erfolgen, sofern für mindestens 48 Stunden keine Symptome vorgelegen hatten. Kontaktpersonen mussten benachrichtigt werden und sollten sich in freiwillige Quarantäne begeben, Haushaltsmitglieder der infizierten Person mussten automatisch auch eine Isolationspflicht einhalten (Landesregierung NRW, 2020).

Das RKI beschreibt bis Ende 2022 acht verschiedene Phasen der Pandemie in Deutschland, welche sich in 6 Wellen und 2 Sommerplateaus unterteilen (Robert Koch Institut, 2022). Nachdem 2020 und 2021 bereits Alpha- und Delta-Varianten von SARS-CoV-2 auftraten, herrschen seit Ende 2021 verschiedene Omikron-Varianten vor, welche zwar weiterhin hoch ansteckend sind, jedoch weniger schwerwiegende Verläufe von COVID-19 verursachen (Robert Koch Institut, 2023e). Großen Einfluss auf den Verlauf der Pandemie nahmen zudem auch verschiedene Impfstoffe, welche seit Dezember 2020 zugelassen und kurz darauf auch für die Allgemeinbevölkerung verfügbar waren.

Am 07.03.23 meldete das RKI insgesamt 38.221.663 laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektionen in Deutschland, wovon bislang 168.583 mit dem Tod endeten. Die 7-Tage-Inzidenz von Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 auf 100.000 Personen wurde an diesem Tag mit 78,5 angegeben und zeigte sich somit auf einem niedrigen Niveau, welches sich aufgrund von steigender Immunität der Bevölkerung und abnehmender Virulenz des Erregers stabil hielt. Zur zunehmenden Immunität zählte neben der ansteigenden Anzahl an Genesenen auch die Impfquote von ca. 70% (über 12-jährige mit 1. Auffrischungsimpfung, also insgesamt 3 Impfungen) (Robert Koch Institut, 2023a).

Zum Zeitpunkt der schriftlichen Verfassung dieser Dissertation (Anfang/Mitte 2023) geht die pandemische Lage laut RKI in ein eher endemisch-wellenförmiges Geschehen über, welches lediglich noch ein moderates Gefährdungsrisiko für den Einzelnen darstellt (Robert Koch Institut, 2023e). Das höchste Risiko für schwere Erkrankungen besteht weiterhin für Menschen höheren Alters sowie vorerkrankte oder immundefiziente Personen (ebd.). Es bestehen keine Quarantäne- bzw. Isolationspflichten mehr, jedoch empfiehlt die Bundesregierung weiterhin bei Erkältungssymptomen Kontakte zu meiden und im Alltag Hygienemaßnahmen einzuhalten (Robert Koch Institut, 2023e). Im Allgemeinen steigt die Rate an

Atemwegserkrankungen anderer Erreger wieder und ist Anfang März 2023 wieder vergleichbar mit Werten der Jahre vor Beginn der Pandemie. Lediglich 11% dieser Atemwegserkrankungen werden im Durchschnitt noch durch SARS-CoV-2 ausgelöst, während in den vorangegangenen Pandemie Jahren dieser der Haupterreger war (Robert Koch Institut, 2023h).

Am 05.05.2023 verkündete die WHO, dass COVID-19 ein andauerndes Gesundheitsgeschehen sei, aber keine gesundheitliche Notlage von internationaler Bedeutung mehr darstellen würde (WHO - World Health Organization, 2023).

1.6 Teleneuropsychologie (TNP) / Remote-Testung

Die POPCOV²-Studie wurde aufgrund der unter 1.6 aufgeführten Richtlinien der Bundesregierung zur Kontaktreduzierung sowie Quarantäne- und Isolationsvorgaben über das Internet durchgeführt, weshalb hier der aktuelle Stand der Teleneuropsychologie beleuchtet werden soll.

Teleneuropsychologie wird vom InterOrganizational Practice Committee (IOPC) definiert als „die Anwendung audiovisueller Technologie, welche ein Zusammentreffen von Klinikern mit [Erkrankten] aus der Distanz ermöglicht, um neuropsychologische Beurteilungen durchzuführen“ (Bilder et al., 2020). Sie ist Teil der Telemedizin, welche als Überbegriff die Verwendung von Telekommunikation im medizinischen Bereich für Diagnostik, Überwachung und Therapie von Erkrankten beschreibt (Bundesministerium für Gesundheit, 2023).

Erfahrungen mit Telemedizin bzw. Teleneuropsychologie wurden bereits Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts gemacht. Die erste Konsultation eines Individuums per Videokommunikation geschah 1927 (Clark et al., 2010). Im weiteren Verlauf wurde die Telemedizin vor allem für den Gebrauch im Militär sowie in ländlichen Gebieten, welche schlechten Zugang zu Kliniken hatten, weiterentwickelt (ebd.).

Im Jahr 2020, als die POPCOV²-Studie geplant wurde, gab es keine offiziellen Vorgaben und wenig vergleichbare Literatur für die Verwendung von TNP. Allgemein wurde eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse von klinischen und remote-Testungen sowohl bei kognitiv eingeschränkten als auch bei gesunden Individuen beschrieben (Barton et al., 2011, Temple et al., 2010). Viele Validierungsstudien für den Bereich der TNP, welche vor Beginn der Pandemie durchgeführt wurden, fanden in überwachten Settings statt: Die Studienteilnehmenden wurden in einen vorbereiteten Raum geführt, in welchem die für die Untersuchung notwendige Technologie bereits vorhanden und eingerichtet war, die Atmosphäre, also umgebende Stimuli, kontrolliert werden konnten und von einer anwesenden Person Hilfestellung geleistet wurde (Bilder et al., 2020, Wadsworth et al., 2018, Marra et al., 2020, Munro Cullum et al., 2014). Die untersuchende Person saß in diesen Fällen in einem anderen Raum und untersuchte den Studienteilnehmenden über das Internet. In diesen Testungen unterschieden sich die Ergebnisse der klinischen und der remote-Tests nicht

signifikant voneinander und wurden als zuverlässig bewertet (Wadsworth et al., 2018, Munro Cullum et al., 2014).

Diese kontrollierten Gegebenheiten waren für die POPCOV²-Studie aufgrund der Vorgaben der deutschen Regierung zu Abstandsmaßnahmen, Social Distancing und Quarantäneverordnungen für SARS-CoV-2-positive Personen nicht umsetzbar. Eine remote-Testung war jedoch notwendig, um die Durchführung der Studie in der untererforschten Gruppe an Personen mit milden oder subklinischen COVID-19-Verläufen bei eben diesen gesetzlichen Voraussetzungen überhaupt gewährleisten zu können.

Im Zuge der Pandemie und der damit verbundenen Zunahme an Erfahrungen mit Homeschooling und Homeoffice seit Anfang 2020 nahm der Zugang der Allgemeinbevölkerung zu Videotelefonieprogrammen massiv zu. Mittlerweile zeigen sich auch vermehrte Erfahrungen mit sogenannter Direct-to-home (DTH) Teleneuropsychologie, ohne Kontrolle über die Umgebung des Untersuchten, in der Literatur. Parsons et al. (2022) wiesen eine hohe Zufriedenheit mit DTH-TNP nach und belegten, dass die untersuchenden Personen die geplanten Testungen erfolgreich durchführen konnten. Auch Parks et al. (2021) fanden in ihren Untersuchungen eine hohe Sensibilität für die Detektion von kognitiven Veränderungen über DTH-TNP und befanden die remote-Durchführung verschiedener neuropsychologischer Tests für valide. Kognitive Funktionen wie z.B. Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit könnten über TNP zuverlässig getestet werden, sodass es möglich sei, kognitive Einschränkungen über TNP zu detektieren (ebd.).

Die Entwicklung von Richtlinien für den Gebrauch von Teleneuropsychologie begann bereits vor Beginn der Pandemie und nahm in den letzten Jahren stetig zu. Clark et al. (2010) betonten, dass auch eine remote-Testung immer den gleichen ethischen Prinzipien folgen müsse wie die persönliche Untersuchung und Behandlung von Erkrankten im klinischen Alltag: Autonomie, Schadensvermeidung, Fürsorge und Gerechtigkeit. Zudem müsse die Sicherheit der Untersuchten gewährleistet werden. Der nützlichste Ersatz für eine klinische Konsultation in der Telemedizin sei die Untersuchung per Video-Telekommunikation. Auch Marra et al. (2020) fanden ausreichend Evidenz für den Gebrauch von PCs oder Laptops in der

Teleneuropsychologie. Eine Aufklärung des Erkrankten sollte die veränderten Bedingungen der Testung über das Internet sowie auch eine spezifische Information über den Schutz der online übermittelten persönlichen Daten beinhalten (Bilder et al., 2020). Eine remote-Testung sollte immer das Ziel haben, die klinische Testung so gut wie möglich zu imitieren (ebd.).

Die POPCOV²-Studie ist somit nicht die erste Studie, welche remote durchgeführt wurde und basiert auf einer ausreichenden Evidenzgrundlage. Sie orientiert sich an den in der Literatur auffindbaren Richtlinien, um eine möglichst zuverlässige Aussagekraft zu gewährleisten.

2 Material und Methoden

2.1 POPulation based COgnitive testing in subjects with sars-coV-2 (POPCOV²)

Wie unter 1.1 bereits beschrieben, gab es zu Beginn der Pandemie nur wenige Studien, welche mild an COVID-19 erkrankte Personen, welche keine Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufweisen, untersuchen. Dementsprechend gering war auch die Informationslage zu kognitiven Störungen bei diesen Individuen, welche jedoch den größten Anteil der Infizierten ausmachen. Um diese deutlich unterrepräsentierte Population genauer zu erforschen, wurde eine Studiengruppe an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf (UKD) gegründet, welche SARS-CoV-2-Infizierte in Heimquarantäne untersuchen wollte, um relevante Schlussfolgerungen über kognitive Einschränkungen bei mildem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ziehen zu können. So entstand die POPCOV²-Studie, aus welcher die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten stammen.

Die POPCOV²-Studie lief unter der Leitung von Prof. Dr. Philipp Albrecht, Dr. Saskia Elben und Dr. med. Stefan Jun Groß an der Klinik für Neurologie des UKD im Zeitraum Dezember 2020 bis Juni 2022.

2.1.1 *Allgemeines Studiendesign*

Bei der POPCOV²-Studie handelt es sich um eine populationsbasierte prospektive klinische Studie, welche monozentrisch am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte mittels remote-Testung, also per Videotelefonie, während sich die Studienteilnehmenden initial in Heimquarantäne befanden. Insgesamt wurden 237 Testpersonen innerhalb eines Zeitraums von je 6 Monaten bis zu viermal untersucht. Die Studienteilnehmenden wurden 2 verschiedenen Gruppen zugeordnet: Einer Experimentalgruppe, welche positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden waren, sowie einer negativ getesteten Vergleichskohorte.

2.1.2 Studienorganisation

Die Studienplanung begann im Juni 2020. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf lag am 08.12.2020 unter der Studiennummer 2020-1198 vor. Die erste Testung erfolgte am 28.12.2020. Die letzte Testung wurde am 03.06.2022 durchgeführt.

Die POPCOV²-Studie ist beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der ID DRKS00023241 gelistet.

Die Sicherheit der persönlichen Daten der Studienteilnehmenden war durchweg gewährleistet. Bei der Untersuchung gewonnene Daten wurden pseudonymisiert und in dieser Form elektronisch abgespeichert und für die spätere Datenanalyse ausgewertet.

Zur Durchführung der Untersuchungen wurden zwei Arbeitsplätze im UKD eingerichtet, an denen die Testungen auf Seiten der untersuchenden Person online abgehalten werden konnten. Die Untersuchungen wurden im gesamten Zeitraum von vier Promovierenden der Humanmedizin vorgenommen.

2.1.3 Studienteilnehmende

Die Population der Studienteilnehmenden setzte sich zusammen aus 168 auf SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen sowie 69 negativ getesteten Individuen der Vergleichskohorte, welche sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie melden konnten.

Die Rekrutierung erfolgte über zentrale Corona-Teststellen der Stadt Düsseldorf, an denen der für den Studieneinschluss vorausgesetzte PCR-Test auf SARS-CoV-2 durchgeführt wurde. Hierzu bestand eine Kooperation mit dem Gesundheitsamt Düsseldorf, das für einige dieser Teststellen in Düsseldorf verantwortlich war. Die Mitarbeitenden an den Teststellen verteilten nach jeder Testung einen Flyer an die Getesteten, auf dem auf die POPCOV²-Studie hingewiesen wurde (siehe Anhang).

So wurde sichergestellt, dass möglichst viele gegenwärtig mit SARS-CoV-2-infizierte sowie aktuell negativ getestete Personen von der Studie erfuhren.

Auf dem Flyer war zudem ein Link zur Website der Klinik für Neurologie des UKD angegeben, unter dem weitere Fakten zur POPCOV²-Studie publiziert waren, sowie eine E-Mail-Adresse, über die sich potenzielle Studienteilnehmende zur Teilnahme an der Studie anmelden konnten. Die Rekrutierung erfolgte auf freiwilliger Basis.

Im Verlauf der Studie wurde zudem über Anzeigen in Zeitung und auf sozialen Medien auf die Studie aufmerksam gemacht. Es wurde darüber hinaus eine Telefonnummer eingerichtet, über die sich Interessierte melden konnten, welche beispielsweise keine eigene E-Mail-Adresse besaßen.

Die Aufnahmekriterien wurden bewusst so niedrig wie möglich gehalten, um hohe Rekrutierungszahlen und einfache Zugänglichkeit zu ermöglichen: Die Studienteilnehmenden mussten zur ersten Testung mindestens 18 Jahre alt und einwilligungsfähig sein. Zudem durfte ihr positives oder negatives PCR-Test-Ergebnis bei Erstuntersuchung nicht mehr als 10 Tage alt sein, um zu gewährleisten, dass die positiv Getesteten sich noch in der akuten Phase der Infektion befinden. Die akute Phase ist hierbei definiert als der durchschnittliche Zeitraum der Kontagiosität bei leichter oder nur moderater Erkrankung von 10 Tagen, welchen wir gleichgesetzt haben mit dem Zeitraum erhöhter Viruslast (Robert Koch Institut, 2023d), unabhängig von der Symptomschwere der Studienteilnehmenden.

Ausgeschlossen wurden Menschen unter 18 Jahren, sowie Personen, welche in der Vergangenheit eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht hatten, die bereits überstanden war. Zudem wurden Personen mit schwerwiegenden neurologischen Grunderkrankungen von der Studie ausgeschlossen, darunter fielen beispielsweise Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Hirntumoren, Epilepsien oder Morbus Alzheimer.

2.1.4 Studienablauf

Die erste Untersuchung fand in der ersten Woche bis maximal 10 Tage nach PCR-Abstrich statt. Im weiteren Verlauf wurden 3 weitere Folgeuntersuchungen innerhalb

von 6 Monaten vollzogen. Der Ablauf der Untersuchungszeitpunkte wird in Abb. 2.2 in einem Zeitstrahl erläutert.

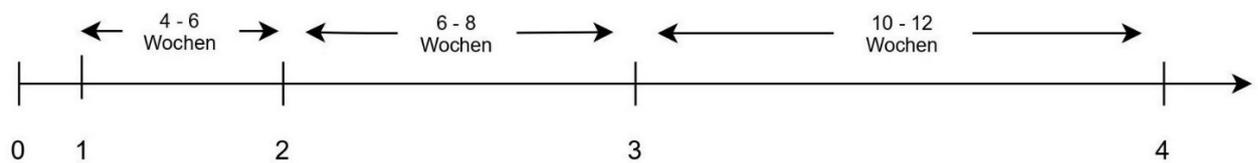


Abbildung 2.1 Untersuchungszeitpunkte in der POPCOV²-Studie

Zeitpunkt 0: Studienteilnehmende melden sich per Mail zur Studienteilnahme

Zeitpunkt 1: Erste Untersuchung (in der ersten Woche bis max. 10 Tage nach PCR-Test)

Zeitpunkt 2: Zweite Untersuchung (4 – 6 Wochen nach Baselineuntersuchung)

Zeitpunkt 3: Dritte Untersuchung (12 – 14 Wochen nach Baselineuntersuchung)

Zeitpunkt 4: Vierte Untersuchung (ca. 6 Monate nach Baselineuntersuchung)

Für die Datenanalyse dieser Dissertation werden nur die Baselineuntersuchung sowie die erste Folgeuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen betrachtet.

Ein Endpunkt der Studie wurde im Vorhinein nicht festgelegt, da die Studie populationsbasiert ausgelegt war und daher keine Fallzahlberechnung durchgeführt wurde. Die Studie war auf eine Dauer von einem Jahr ausgelegt, dieser Zeitraum verschob sich allerdings immer wieder aufgrund der Zu- und Abnahme der regionalen SARS-CoV-2 Fallzahlen und somit auch der Rekrutierungszahlen über die verschiedenen Jahreszeiten hinweg. Initial war geplant, ca. 50 Personen pro Woche zu testen, was eine Gesamtpopulation von ca. 2600 Studienteilnehmenden ergeben hätte. Diese Rekrutierungsrate konnte nicht erreicht werden, weswegen die Studie im zeitlichen Verlauf angepasst und verlängert wurde, um trotzdem eine hohe Aussagekraft zu ermöglichen.

Die Testungen wurden nicht verblindet durchgeführt.

Die verschiedenen Tests und Fragebögen, welche im Rahmen jeder Untersuchung der POPCOV²-Studie durchgeführt wurden, werden unter Punkt 2.3 genauer erläutert.

2.1.5 Remote-Testung

Die POPCOV²-Studie wurde als webbasierte Studie durchgeführt. Es fand kein persönlicher Kontakt statt. Grund hierfür war einerseits, dass die auf SARS-CoV-2-positiv getesteten Studienteilnehmenden zeitnah nach ihrer Diagnose erstuntersucht werden sollten, sich jedoch innerhalb dieses Zeitfensters in häuslicher Quarantäne befanden. Zudem sollte die Studie so zugänglich wie möglich gemacht werden, um die Rekrutierung zu erleichtern und somit eine maximale Fallzahl zu ermöglichen. Logische Schlussfolgerung war bei Planung der Studie demnach, diese über das Internet abzuhalten.

Im Folgenden wird die Testung über das Internet als „remote-Testung“ bezeichnet, was aus dem Englischen übersetzt etwa „Testung aus der Ferne“ bedeutet. Vorteile der remote-Testung waren demnach die gute Zugänglichkeit der Studie für die Studienteilnehmenden, eine zeitnahe Untersuchung der Testpersonen nach Diagnose, sowie auch Kosten- und Zeiteffektivität, da die Studienteilnehmenden keinen Anfahrtsweg zur Klinik auf sich nehmen mussten, sowie ein geringeres Infektionsrisiko des Studienpersonals.

2.2 Material

2.2.1 *ClickDoc*

Die Studienteilnehmenden wurden in jeder Testung per Videotelefonie über das Portal ClickDoc untersucht (CGM ELVI, 2021a, CGM ELVI, 2021b). ClickDoc Videosprechstunde ist ein Online-Videoportal der Firma CGM SE & Co. KGaA, welches den Schutz persönlicher Daten priorisiert (CGM ELVI, 2021a). Innerhalb einer Sitzung zwischen untersuchender Person und Testperson fand eine verschlüsselte peer-to-peer Interaktion statt, was bedeutet, dass dem Datenaustausch kein zusätzlicher Server zwischengeschaltet war. Innerhalb dieser geschützten peer-to-peer Verbindung war die Übertragung von Video, Audio, Nachrichten im Chat und Screensharing möglich (CGM, 2021).

Eine Registrierung zur Teilnahme an einem Videoanruf war nicht notwendig. Der Testperson wurde ein persönlicher Zugangscode für den festgelegten Termin zugesendet, über welchen sich ohne Anlegung eines ClickDoc-Accounts eingeloggt werden konnte.

Unter Einsatz des ClickDoc Videosprechstunde Programms konnte eine datengeschützte Kommunikation zwischen untersuchender Person und Teilnehmendem online sichergestellt werden, welche der persönlichen Interaktion sehr nahekam, gleichzeitig aber dafür Sorge trug, dass die untersuchende Person vor einer möglichen Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt war und die teilnehmende Person die Studienteilnahme trotz Quarantäne durchführen konnte. Für die Kontrollkohorte sollten gleiche Bedingungen geschaffen werden, um Vergleichbarkeit beider Gruppen miteinander zu gewährleisten. Daher wurden auch diese Studienteilnehmenden remote untersucht.

2.2.2 *Hardware*

Um das Programm ClickDoc Videosprechstunde auf Seiten der Studienteilnehmenden nutzen zu können, waren ein PC, Laptop oder Tablet notwendig. Die meisten Laptops heutzutage sind bereits mit Kamera- und Mikrofonfunktion ausgestattet; Studienteilnehmende mit Geräten, denen diese

Technologie fehlte, mussten zusätzlich eine externe Kamera und/oder ein Headset anschließen. Zudem war eine stabile Internetverbindung Grundvoraussetzung.

Der Arbeitsplatz der untersuchenden Person war ausgestattet mit PC, externer Kamera und Headset, um die bestmögliche Video- und Audioqualität zu gewährleisten.

2.2.3 Büromaterialien

Der untersuchenden Person lagen die für jede Testung notwendigen Materialien ausgedruckt vor. Dazu zählten das Untersuchungsprotokoll, die Fragebögen für BFI und BDI-FS und die Testbögen für den SDMT. Die untersuchende Person benötigte zusätzlich einen Stift zum Eintragen der Antworten der Befragten sowie eine elektronische Vorlage des Untersuchungsbogens des SDMT, um diesen während der Sitzung teilen zu können.

Die teilnehmende Person benötigte für die im durchgeführten Testungen kein zusätzliches Büromaterial.

2.3 Methoden

2.3.1 *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*

Der SDMT ist ein etablierter diagnostischer Test der Psychiatrie und Psychologie, der zur Detektion kognitiver Dysfunktion genutzt wird (Strober et al., 2020). So liefert er beispielsweise bei an multipler Sklerose erkrankten Personen in der Erkennung kognitiver Einschränkungen eine hohe Sensitivität und unterscheidet zuverlässig zwischen kognitiv eingeschränkten und kognitiv gesunden Personen (Strober et al., 2009).

Anhand eines Symbolschlüssels (siehe Abb. 2.3 Zeile 1), welcher 9 verschiedenen geometrischen Symbolen jeweils eine Zahl zwischen 1 und 9 zuordnet, müssen die Studienteilnehmenden innerhalb von 90 Sekunden möglichst vielen dieser in den Zeilen darunter randomisiert angeordneten Symbole die passende Zahl zuordnen (vgl. Abb. 2.3 Zeile 2 und 3). Der SDMT gibt somit Aufschluss über die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit der Studienteilnehmende (Chow et al., 2017), sowie auch über das Arbeitsgedächtnis (Arnett et al., 2008) und die Verarbeitungsgeschwindigkeit (Strober et al., 2020).

Der SDMT kann schriftlich oder mündlich durchgeführt werden. Im Rahmen der POPCOV²-Studie wurde lediglich die orale Version des SDMT durchgeführt, welche einfacher in der remote-Testung umsetzbar war. Auch im klinischen Alltag ist die alleinige Durchführung des oralen SDMT gängige Praxis bei Erkrankungen mit Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten und wurde von Strober et al. (2020) für den Gebrauch validiert.

Der SDMT hat eine exzellente Test-Retest-Zuverlässigkeit und weist einen niedrigen Lerneffekt selbst in kurzen Wiederholungsintervallen von einer Woche auf (Koh et al., 2011).

In der Testung anhand des SDMT werden dem Studienteilnehmenden sowohl der Symbolschlüssel als auch die Reihen der randomisierten Zeichen mit den fehlenden Zahlen vorgelegt (siehe Untersuchungsbogen des SDMT im Anhang). Initial wird das Vorgehen mit dem Studienteilnehmenden einmal geübt, hierfür sind die Zeichen vor dem vertikalen Doppelstrich in Zeile 2 vorgesehen. Nach dieser Proberunde wird nun ein Timer gestartet und die teilnehmende Person hat 90 Sekunden Zeit, so

vielen Symbolen wie möglich die passende Zahl zuzuordnen. Dies geschieht mündlich – die Testperson nennt die Zahl, die untersuchende Person überprüft parallel, ob diese richtig ist, mit Hilfe eines Lösungsbogens.

In der Auswertung wird nachfolgend ausgezählt, wie vielen Symbolen die Testperson die richtige Zahl zuordnen konnte. Aus diesem Summenrohwert wird mittels einer Formel, welche das Alter (vgl. Tabelle 2.1) und den Bildungsgrad der Testperson (vgl. Tabelle 2.2) miteinbezieht, ein sogenannter z-Wert berechnet. Durch diesen lassen sich die normierten Ergebnisse der Studienteilnehmenden unabhängig von diesen beiden Parametern untereinander vergleichen. Wichtig ist dies, da signifikante Unterschiede der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit abhängig von Alter und Bildung gefunden wurden (Strober et al., 2020). Der z-Wert ordnet sich um den Wert 0 herum an, wobei $z = 0$ den Durchschnitts- bzw. Normwert bezeichnet. Ab Werten von $z \leq -1$ äußert sich der Verdacht auf geringfügige kognitive Funktionseinschränkungen, ab einem Wert von $z \leq -1,65$ spricht man beim SDMT von einer klinisch relevanten kognitiven Dysfunktion.

Tabelle 2.1: Einteilung der Altersgruppen zur Berechnung des zSDMT-Wertes

Gruppe	Alter in Jahren
1	20 – 29
2	30 – 39
3	40 – 49
4	50 – 59
5	60 – 69
6	> 70

Tabelle 2.2: Einteilung der Bildungsgrade zur Berechnung des zSDMT-Wertes

Bildungsgrad	Erläuterung
0	Hauptschulabschluss
1	Realschulabschluss/Lehre
2	Abitur/Hochschule

Der SDMT weist in Durchführung und Auswertung eine maximale Dauer von ca. 5 Minuten auf.

2.3.2 Remote-SDMT (rSDMT)

Zur Durchführung des SDMT über Videotelefonie gab es bis Mitte 2020, als die Planung für die POPCOV²-Studie begann, kaum Studiendaten. In einem systematischen Review wurde jedoch eine Übereinstimmung zwischen persönlicher und remote-Testung neuropsychologischer Tests gesehen und vor allem für verbal kommunizierte Tests keine Beeinflussung des Ergebnisses durch die Durchführung über Videotelefonie identifiziert (Brearly et al., 2017). Ergebnisse von kognitiven Untersuchungen per Videotelefonie und klinischen Untersuchungen vor Ort seien sehr ähnlich und korrelierten stark miteinander; nicht nur bei gesunden, sondern auch bei kognitiv eingeschränkten Testpersonen (Munro Cullum et al., 2014). In all diesen Studien wurde jedoch betont, dass eine weitere Validierung remote-durchgeführter neuropsychologischer Tests notwendig sei. Auf Grundlage der vorangegangenen Annahmen wurde der rSDMT in die POPCOV²-Studie aufgenommen.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation ist die Literatur in diesem Punkt bereits weiter fortgeschritten: Es bestehe eine starke und signifikante Korrelation zwischen remote- und in-Person-Testung des SDMT (Barcellos et al., 2021, Eilam-Stock et al., 2021). Es konnte zudem kein signifikanter Unterschied zwischen online- und persönlicher Testung des SDMT gefunden werden (Rogers et al., 2022). Die Umsetzung des SDMT als remote-Version sei nicht nur möglich, sondern auch zuverlässig (Eilam-Stock et al., 2021). Zudem seien die schriftliche sowie die remote-Testung des SDMT gegeneinander austauschbar (Levy et al., 2023).

Im Kontext der POPCOV-Studie wurde der rSDMT wie folgt durchgeführt: Der untersuchenden Person liegt der Lösungsschlüssel des SDMT ausgedruckt vor. Auf dem Computer ist die Ansicht des unausgefüllten Untersuchungsbogens (wie im Anhang gezeigt) geöffnet. Diese wird nun per Screensharing mit der Testperson geteilt. Ab hier läuft der Test analog zu einer vor-Ort-Testung ab (vgl. Kapitel 2.3.1). Die Auswertung und Errechnung des zSDMT-Wertes erfolgt nach Beendigung der gesamten Sitzung durch die untersuchende Person.

2.3.3 Beck-Depressions-Inventar – Fast Screen (BDI-FS)

Der BDI-FS ist ein psychologischer Fragebogen, welcher in sieben Items den Schweregrad einer Depression bestimmen soll (Beck et al., 2013). Es handelt sich um einen validierten psychologischen Test auf Depression bei Personen mit kognitiven Funktionseinschränkungen, wie zum Beispiel an multipler Sklerose erkrankte Personen (Benedict et al., 2003).

Jedes der sieben Items enthält vier Aussagen unterschiedlicher Schweregrade, welche in der Auswertung entsprechend ihrer Staffelung mit null bis drei Punkten bewertet werden. Die Testperson soll bei jedem Item entscheiden, welche der vier Aussagen am besten auf sie zutrifft. In die Entscheidung soll die Testperson miteinbeziehen, wie sie sich in den letzten 14 Tagen gefühlt hat. Das BDI-FS ist die Kurzversion des Beck-Depressions-Inventar (BDI/BDI-II), welches darüber hinaus noch somatische Beschwerden erfragt und eine hohe Validität in der Unterscheidung zwischen depressiven und nicht-depressiven SARS-CoV-2-Infizierte zeigt (Richter et al., 1998). Die Ergebnisse BDI-FS zeigen sich genauso verlässlich in der Detektion depressiver Symptome wie die des BDI-II (Elben et al., 2021).

Die Punktzahl der einzelnen Items wird am Ende summiert und wie folgt interpretiert:

- 0 bis 3 Punkte: keine/minimale depressive Symptomatik
- 4 bis 8 Punkte: milde depressive Symptomatik
- 9 bis 12 Punkte: moderate depressive Symptomatik
- 13 bis 21 Punkte: schwerste/starke depressive Symptomatik

Der BDI-FS dauert in Durchführung und Auswertung etwa 5 Minuten.

Es findet sich keine Studie, welche die Ergebnisse des BDI-FS bei Durchführung über das Internet sicher validiert. Der Bereich der Telemedizin wird jedoch bereits seit einigen Jahren erforscht und es gibt Hinweise auf eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von schriftlich und online durchgeführten Versionen verschiedener psychologischer Fragebögen (Coles et al., 2007). Auch das Screening auf Depression per Smartphone-App sei möglich (BinDhim et al., 2015).

Im Aufbau der POPCOV²-Studie wurde dieser Test zusätzlich nach etwa 3 Monaten, in denen die Studie bereits lief, ins Studienprotokoll aufgenommen, um neben den kognitiven Fähigkeiten auch die Stimmung der Studienteilnehmenden zu untersuchen und mögliche Korrelationen beider Variablen untersuchen zu können.

2.3.4 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Der BFI ist ein valides und zuverlässiges Instrument, um den Schweregrad einer Fatigue zu erfassen (Radbruch et al., 2003). Er enthält zehn Items, von denen 9 auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet werden müssen. Je nach Frage bedeutet 0 = keine Fatigue/keine Beeinflussung einer Dimension bzw. 10 = stärkste Fatigue/stärkste Beeinflussung einer Dimension. Der Einfluss der Erschöpfung auf sechs verschiedene Facetten wird erforscht: Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit (dies enthält sowohl Beruf als auch Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Personen und Lebensfreude.

Auch hier ergeben sich pro Frage bzw. erfragter Dimension Punkte, welche am Ende summiert werden. Die finale Punktsomme lässt sich dann wie folgt deuten:

- 1 bis 3 Punkte: leichte Fatigue
- 4 bis 6 Punkte: moderate Fatigue
- 7 bis 10 Punkte: schwere Fatigue

Ebenso wie der BDI-FS wurde der BFI im Verlauf der Studie nach etwa 3 Monaten neu aufgenommen.

Auch für den BFI findet sich keine Validierungsstudie für die remote-Durchführung. An dieser Stelle wird wieder auf die unter 2.3.3 angesprochene Vergleichbarkeit der

Ergebnisse psychologischer Fragebögen bei Durchführung online und im klinischen Assessment verwiesen (Coles et al., 2007).

2.3.5 Untersuchungsprotokoll

Das Untersuchungsprotokoll wurde eigens für die POPCOV²-Studie zusammengestellt und zu Beginn jedes Testtermins durchgeführt. In den Erstuntersuchungen gestaltete das Dokument sich etwas ausführlicher und wurde für die Folgeuntersuchungen entsprechend gekürzt.

In den Erstuntersuchungen wurden initial persönliche Daten erhoben. Dazu zählten das Geburtsdatum, das Geschlecht (m, w, d), die Nationalität, der Wohnort und der Beruf bzw. berufliche Werdegang mit höchstem erreichtem Abschluss. In den Folgeuntersuchungen wurde hier überprüft, ob es zwischenzeitlich zu Änderungen gekommen war. Des Weiteren wurde nach bekannten (chronischen) Erkrankungen, aktueller Medikation und Allergien gefragt.

Zu jedem Untersuchungstermin, unabhängig davon, welche Testung folgend anstand, wurde nach aktuellen Beschwerden gefragt und insbesondere die vom RKI definierten COVID-spezifischen Beschwerden erfasst: Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, sowie Verlust des Geruchs- und/oder Geschmackssinns.

Nach etwa drei Monaten waren die ersten Daten in der POPCOV²-Studie erhoben und es hatten sich zwei weitere Forschungsfragen ergeben:

1. Haben Studienteilnehmende, welche in den Untersuchungen eine kognitive Dysfunktion aufzeigen, auch subjektiv Einschränkungen bemerkt? Besteht eine Korrelation zwischen subjektiver Kognitionsfähigkeit und den gemessenen Ergebnissen in den neuropsychologischen Tests?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen subjektiv empfundenem Krankheitsgefühl und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests?

Es wurden daraufhin zwei weitere Parameter in das Untersuchungsprotokoll aufgenommen: Das aktuelle subjektive Krankheitsempfinden sowie die subjektive Kognitionsfähigkeit. Dies war eine rein persönliche Bewertung, weshalb hier auch beispielsweise allergiebedingte Beschwerden oder Nebenwirkungen in Folge von

Medikamenteneinnahme, welche Müdigkeit oder ähnliche Nebenwirkungen aufwiesen, mit hineinspielen konnten. Die Einschätzung sollte in deutschen Schulnoten von 1 bis 6 erfolgen (1 = sehr gut, 6 = sehr schlecht).

2.3.6 Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA)

Der MoCA wird hier nur für den Überblick erwähnt, da er Teil der POPCOV²-Studie war. Es handelt sich um einen neuropsychologischen Test, welcher in verschiedenen Übungen unterschiedliche kognitive Funktionen testet und eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion milder kognitiver Funktionseinschränkungen aufweist (Nasreddine et al., 2005). Im Folgenden wird er nicht weiter berücksichtigt, da er im Rahmen dieser Dissertation nicht ausgewertet wird.

2.3.7 Auswertung der Daten

Es erfolgte eine statistische Analyse der erhobenen Daten mit IBM® SPSS Statistics 28.0.0.0 (IBM, 2021) mit $p < 0.05$ als Cut-Off-Wert für Signifikanzen. Betrachtet wurden die Variablen SARS-CoV-2, Alter, Geschlecht, Bildungsstand, zSDMT bei Baseline- und Folgeuntersuchung, BDI-FS bei Baseline- und Folgeuntersuchung, BFI bei Baseline- und Folgeuntersuchung, Δ zSDMT, Δ BDI-FS und Δ BFI. Letztere Delta-Werte ergaben sich aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Baseline- und Folgetestung und stellen somit den Unterschied, bzw. die Verbesserung oder Verschlechterung der Studienteilnehmenden im zeitlichen Verlauf dar.

Es wurden die deskriptive Statistik sowie die Häufigkeiten einzelner Variablen betrachtet. Die Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Ein Mittelwertvergleich (unabhängige und abhängige Gruppen) bei normalverteilten Variablen geschah mittels t-Test. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde ein Mittelwertvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test durchgeführt. Korrelationen zwischen Variablen wurden mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet und mittels Cohen's ρ bewertet.

Die Ergebnisse werden nachfolgend auf maximal zwei Dezimalstellen gerundet angegeben, Prozentangaben erfolgen gerundet auf eine Dezimalstelle. p-Werte werden aufgrund der größeren Genauigkeit mit drei Dezimalstellen angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung

Untersucht wurden die Daten von insgesamt $n = 237$ Personen, von denen 168 (70.9%) zuvor positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden. In der Vergleichsgruppe fanden sich 69 mittels PCR-Test auf SARS-CoV-2 negativ getestete Studienteilnehmende. Aufgrund der Begrenzung der Studienrekrutierung auf die Stadt Düsseldorf, kamen die Studienteilnehmenden ausschließlich aus Düsseldorf und den umliegenden Städten. Die demographischen Daten der Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung werden in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Unter den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden fand sich eine geringe Mehrheit an weiblichen Personen (57.1%), während in der Kontrollgruppe die männlichen Studienteilnehmenden überwogen (61.9%). Keiner der Studienteilnehmenden gab sein Geschlecht als divers an.

Das Durchschnittsalter lag in der Kontrollgruppe geringfügig höher als in der Experimentalgruppe (40.7, SD = 15.3 vs. 39.6, SD = 12.8), ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag ($p = 0.823$). Die Altersspanne reichte in der Experimentalgruppe von 20 bis 69 Jahren, in der Kontrollgruppe von 19 bis 77 Jahren.

Der Bildungsgrad wurde zu Beginn der Untersuchungsreihe erhoben und darauffolgend in eigenständig definierte Kategorien von 0 bis 5 eingeteilt (vgl. Legende von Tabelle 3.1). In beiden Gruppen hatte die Mehrzahl der Teilnehmenden die Schule mit Abitur abgeschlossen und nachfolgend ein Studium absolviert (Experimentalgruppe: 129 von 164 Studienteilnehmenden bzw. 76.8%, Kontrollgruppe: 49 von 67 Studienteilnehmenden bzw. 71%).

Des Weiteren wurden die zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegenden Symptome abgefragt. Hier fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Variablen Husten, Schnupfen, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Geruchs-

und/oder Geschmacksverlust (bei allen $p < 0.001$ außer Fieber: $p = 0.037$) zwischen den Gruppen, wobei die genannten Symptome deutlich häufiger bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden vorlagen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch Halsschmerzen fanden sich vermehrt in der Experimentalgruppe, jedoch zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ($p = 0.723$).

Die Studienteilnehmenden wurden zudem nach ihrer subjektiven Einschätzung ihres aktuellen Krankheitsempfindens sowie ihrer Kognitionsfähigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung gefragt. Diese sollten sie in Schulnoten von 1 bis 6 bewerten, wobei 1 die bestmögliche und 6 die schlechtestmögliche Bewertung war. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den vergebenen Noten ($p < 0.001$), wobei die Experimentalgruppe sich ca. 0.8 (Krankheitsempfinden) bzw. 0.6 (Kognitionsfähigkeit) Notenpunkte schlechter einschätzte als die Kontrollpersonen.

Tabelle 3.1: Demographische Daten der Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung

	SARS-CoV-2- positiv	SARS-CoV-2- negativ	p
Anzahl Studienteilnehmende	168 (70.9%)	69 (29.1%)	-
Davon weiblich	96 (57.1%)	27 (39.1%)	-
Durchschnittliches Alter (in Jahren)	39.6	40.7	0.823
Durchschnittlicher Bildungsgrad¹	4.6	4.5	0.425
davon Bildungsgrad 5	129 (76.8%)	49 (71%)	-
Husten	90	11	< 0.001
Schnupfen	81	8	< 0.001
Halsschmerzen	30	11	0.723
Fieber	15	1	0.037
Geruchs- und/oder Geschmacksverlust	65	3	< 0.001
Kopf- und/oder Gliederschmerzen	70	8	< 0.001
Subjektive Einschätzung des Krankheitsempfindens²	2.5	1.7	< 0.001
Subjektive Einschätzung der Kognitionsfähigkeit²	2.4	1.8	< 0.001

¹ Einteilung in Kategorien von 0 – 5:

0. Keine Bildung/Hauptschulabschluss
1. Realschulabschluss
2. Realschulabschluss + Ausbildung
3. Abitur
4. Abitur + Ausbildung
5. Abitur + Hochschulstudium

² Einteilung auf einer Skala von 1 – 6 (deutsche Schulnoten), dabei bedeutet 1 = bestmögliche Kognitionsfähigkeit/kein Krankheitsempfinden und 6 = sehr stark eingeschränkte Kognitionsfähigkeit/sehr stark ausgeprägtes Krankheitsempfinden.

3.2 Ergebnisse des SDMT

3.2.1 Deskriptive Statistik des SDMT bei Baselineuntersuchung

Der SDMT am Zeitpunkt Baseline wurde bei allen 168 positiven und bei 68 negativ getesteten Studienteilnehmenden durchgeführt (vgl. Tabelle 3.2). In der Gruppe der negativen Teilnehmenden wurde eine Testung aus gesundheitlichen Gründen abgebrochen.

Im Mittel erreichten die Personen der Experimentalgruppe z-Werte von -0.74 (SD = 1.15). Die Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe lagen geringfügig höher mit z-Werten von -0.57 (SD = 0.92). Es ließ sich somit in keiner der beiden Gruppen eine klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung mittels SDMT nachweisen.

Bei Beobachtung der einzelnen Testwerte ließ sich das Minimum, also das niedrigste Ergebnis, das unter allen Studienteilnehmenden erreicht wurde, in der Gruppe der SARS-CoV-2-negativen Personen mit einem z-Wert von -3.11 finden. Im Gegensatz dazu wurde das Maximum mit einem z-Wert von 2.66 in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden erreicht.

Tabelle 3.2: Deskriptive Statistik des SDMT¹ bei Baselineuntersuchung

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	168	68
Fehlende Werte	0	1
Median	-0.77	-0.56
Mittelwert	-0.74	-0.57
Standardabweichung	1.15	0.92

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

Mehr als die Hälfte der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden (57.7%, vgl. Tabelle 3.3) erreichten ein unauffälliges Ergebnis. Je ca. ein Fünftel der Studienteilnehmenden präsentierte sich mit geringen (19.6%) sowie klinisch relevanten (22.6%) kognitiven Funktionseinschränkungen zum Zeitpunkt der Akutinfektion.

Tabelle 3.3: Ergebnisse des SDMT¹ bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

z-Wert	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent
> -1	Unauffälliges Ergebnis	97	57.7%
-1 bis -1.65	Geringe kognitive Funktionseinschränkung	33	19.6%
< -1.65	Klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung	38	22.6%
Fehlend	-	0	0.0%

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

In der Kontrollkohorte zeigte sich auch etwa ein Fünftel (21.7%, vgl. Tabelle 3.4) der Studienteilnehmenden mit geringen kognitiven Funktionseinschränkungen. Hier betrug die Häufigkeit der Studienteilnehmenden mit klinisch relevanter Kognitionsstörung jedoch nur ca. die Hälfte gegenüber der Experimentalgruppe (8.7%). Bei einem Großteil der Studienteilnehmenden (68.1%) war das Ergebnis des ersten SDMT unauffällig.

Tabelle 3.4: Ergebnisse des SDMT¹ bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

z-Wert	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent
> -1	Unauffälliges Ergebnis	47	68.1%
-1 bis -1.65	Geringe kognitive Funktionseinschränkung	15	21.7%
< -1.65	Klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung	6	8.7%
Fehlend	-	1	1.4%

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

3.2.2 Deskriptive Statistik des SDMT bei Folgeuntersuchung

Bei der ersten Folgeuntersuchung waren einige Studienteilnehmende bereits aus der Studie ausgestiegen, es fehlen daher bei insgesamt 20 der initial 237 Personen Werte (vgl. Tabelle 3.5).

Sowohl SARS-CoV-2-positive als auch SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende zeigten keine klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung im SDMT bei Folgeuntersuchung (Experimentalgruppe: $M = -0.38$, $SD = 1.08$, Kontrollgruppe: $M = -0.19$, $SD = 0.91$). Beide Gruppen verbesserten sich im Vergleich zur Erstuntersuchung etwa um den gleichen Wert (Experimentalgruppe: Verbesserung um 0.36 / Kontrollgruppe: Verbesserung um 0.38).

Tabelle 3.5: Deskriptive Statistik des SDMT¹ bei Folgeuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	152	65
Fehlende Werte	16	4
Median	-0.39	-0.31
Mittelwert	-0.38	-0.19
Standardabweichung	1.08	0.91

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

4 bis 6 Wochen nach der Infektion hatte sich der Anteil der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden mit unauffälligem Ergebnis im SDMT auf eine Mehrheit von zwei Dritteln (66.7%, vgl. Tabelle 3.6) erhöht. Die Häufigkeiten der Studienteilnehmenden mit geringen bzw. klinisch relevanten kognitiven Funktionseinschränkungen hatte sich jeweils fast halbiert auf 11.3% bzw. 12.5%.

Tabelle 3.6: Ergebnisse des SDMT¹ bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

z-Wert	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent
> -1	Unauffälliges Ergebnis	112	66.7%
-1 bis -1.65	Geringe kognitive Funktionseinschränkung	19	11.3%
< -1.65	Klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung	21	12.5%
Fehlend	-	16	9.5%

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

In der Kontrollkohorte fand sich erneut die Mehrheit der Studienteilnehmenden mit unauffälligem Ergebnis im SDMT (79.7%, vgl. Tabelle 3.7). Wie in der Experimentalgruppe hatte sich die Anzahl der Studienteilnehmenden mit geringer oder klinisch relevanter kognitiver Funktionseinschränkung reduziert (8.7% bzw. 5.8%).

Tabelle 3.7: Ergebnisse des SDMT¹ bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

z-Wert	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent
> -1	Unauffälliges Ergebnis	55	79.7%
-1 bis -1.65	Geringe kognitive Funktionseinschränkung	6	8.7%
< -1.65	Klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkung	4	5.8%
Fehlend	-	4	5.8%

¹ SDMT umgerechnet in z-Wert

3.2.3 Vergleich des SDMT bei Baseline- und Folgeuntersuchung

Es erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes, welcher eine Normalverteilung der Variable zSDMT bei Baseline- sowie Folgeuntersuchung ergab ($p = 0.2$ bei Baseline- sowie Folgeuntersuchung).

In den in Abb. 3.1 und 3.2 abgebildeten Boxplots sind die Ergebnisse der Studienteilnehmenden im SDMT (umgerechnet in z-Werte) zu erkennen. Gegenübergestellt sind die Ergebnisse der Baselineuntersuchung sowie der Folgeuntersuchung. Es sind je zwei rote Linien zu erkennen: Die gestrichelte Linie zeigt den ersten Cut-Off von -1 an, ab welchem milde kognitive Funktionseinschränkungen auffallen, die durchgezogene rote Linie stellt den Cut-Off-Wert von -1.65 dar, ab welchem klinisch relevante kognitive Funktionseinschränkungen zu erwarten sind.

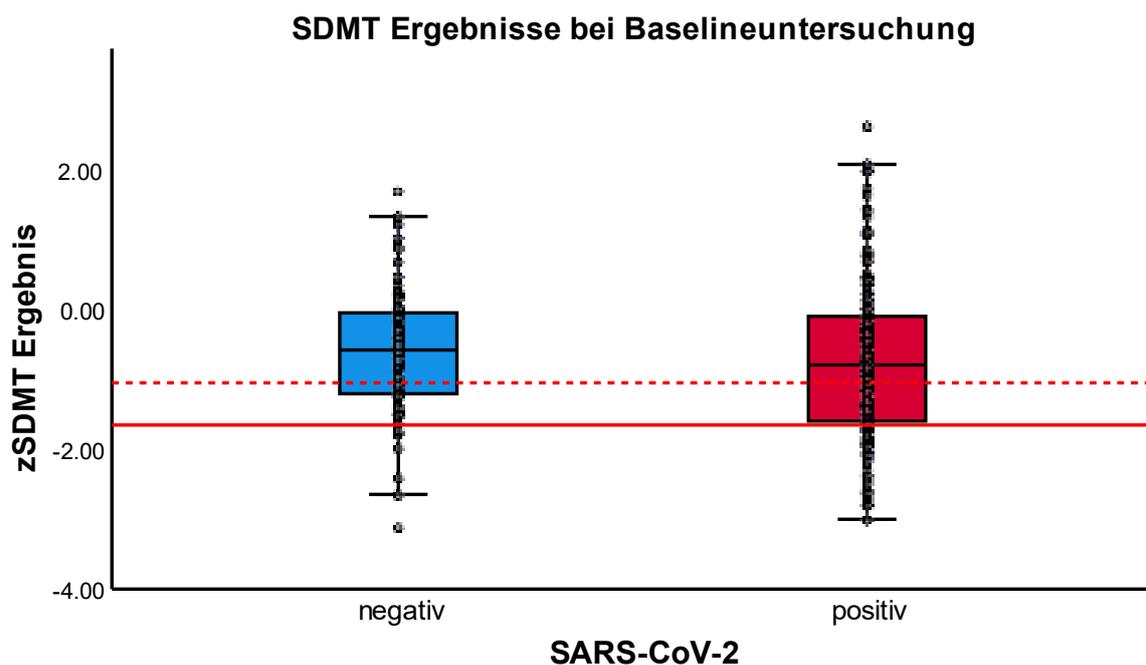


Abb. 3.1: Ergebnisse des SDMT (umgerechnet in z-Wert) bei Baselineuntersuchung

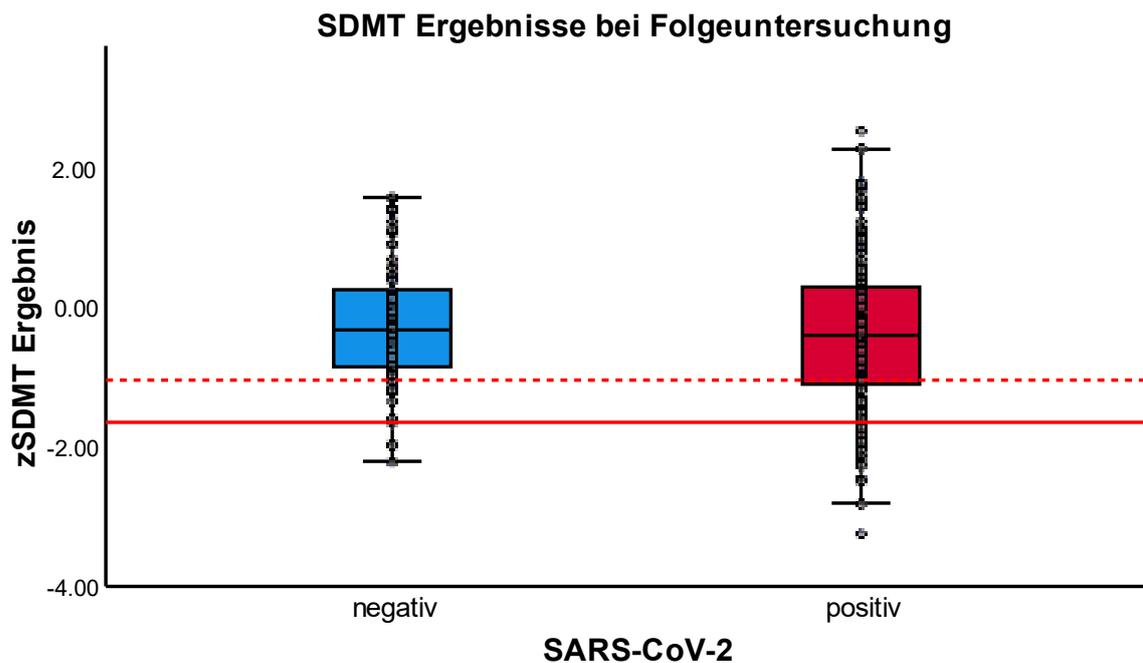


Abb. 3.2: Ergebnisse des SDMT (umgerechnet in z-Wert) bei Folgeuntersuchung

Wie in den bereits beschriebenen Tabellen dargestellt, ist zu erkennen, dass die Studienteilnehmenden der Experimentalgruppe (rote Boxplots) in beiden Untersuchungen im Mittel etwas schlechter abschnitten als die Kontrollgruppe. Ein Vergleich der unabhängigen Stichproben mittels t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen innerhalb der einzelnen Testungen mit $p = 0.286$ bei Baselineuntersuchung und $p = 0.19$ bei Folgeuntersuchung.

Beide Gruppen lagen mit der Mehrheit der Studienteilnehmenden in beiden Testungen oberhalb der ersten Cut-Off-Grenze von $zSDMT = -1$ und zeigten somit über alle Testungen und Gruppen hinweg keine klinisch relevanten kognitiven Funktionsstörungen.

Zu beiden Zeitpunkten war die Streuung der Ergebnisse der Experimentalgruppe größer als die der Kontrollgruppe.

In Abb. 3.3 lässt sich die Verbesserung der Studienteilnehmenden von Testung 1 zu Testung 2 ablesen. Hat ein Proband sich nicht verbessert, kommt kein Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Testungen zustande, und der Δ -Wert ist 0. Hat ein Proband sich in seinem Ergebnis verbessert, in der Folgeuntersuchung also einen höheren zSDMT-Score erreicht, liegt er über der roten Linie (> 0), das

Gleiche gilt für Studienteilnehmende mit einer Verschlechterung im SDMT unterhalb der roten Linie (< 0).

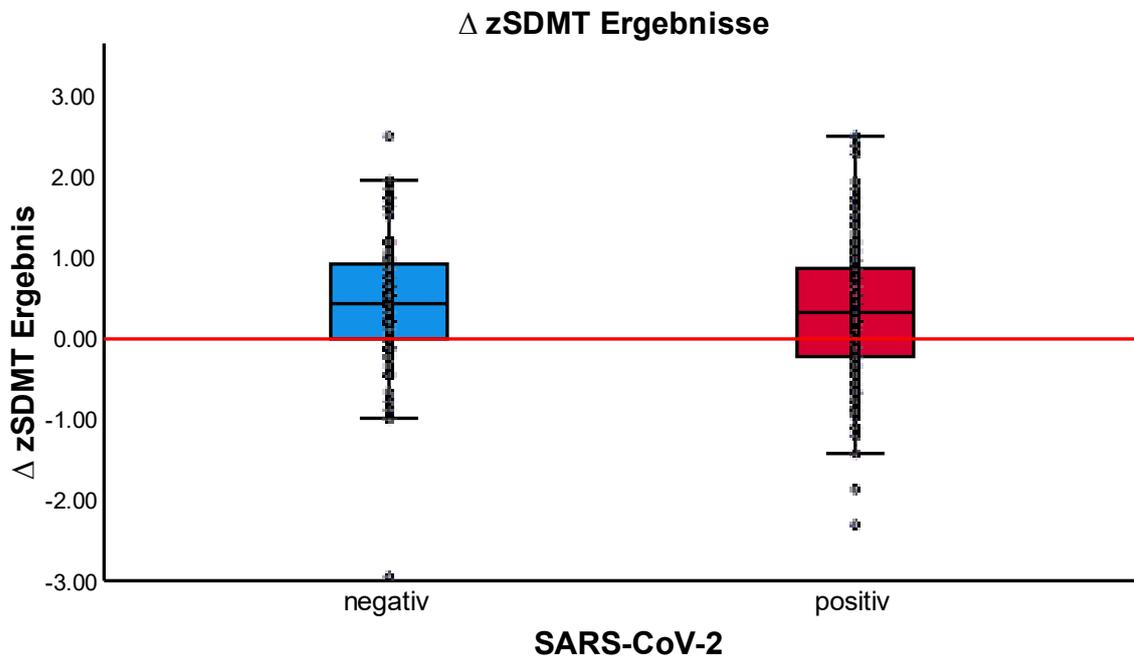


Abb. 3.3: Verbesserung der Studienteilnehmenden von Baselineuntersuchung zu Folgeuntersuchung auf Grundlage der zSDMT-Ergebnisse

Es ist zu erkennen, dass sich ein Großteil der Studienteilnehmenden in beiden Gruppen über den Zeitraum von 4-6 Wochen nach Ersttestung verbessert hat und somit einen Δ -Wert > 0 erreichen konnte.

Auch hier ist die Streuung der Ergebnisse in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden größer als in der Kontrollgruppe. Ein Ausreißer der Kontrollgruppe beschreibt die stärkste Verschlechterung eines Ergebnisses im SDMT.

Ein Vergleich der Mittelwerte des Δ zSDMT mittels t-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.397$).

Dieses Ergebnis lässt sich auch in Tabelle 3.8 bestätigen. Es werden hier nur Daten von Studienteilnehmende miteinander verglichen, die beide Testungen

durchgeführt haben. Studienteilnehmende, welche nur eine der beiden Testungen vollendet haben, wurden nicht in die Ergebnisse miteingeschlossen.

Die Mittelwertdifferenz der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zwischen Baseline- und Folgeuntersuchung beträgt -0.35 (SD = 0.81). Insgesamt wurden n = 152 Studienteilnehmende betrachtet. Mittels t-Test ergibt sich hier eine statistisch signifikante Verbesserung der Studienteilnehmenden in der Experimentalgruppe von Testung 1 zu Testung 2 ($p < 0.001$).

Die Mittelwertdifferenz der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden ist geringfügig höher mit einem Wert von -0.46 (SD = 0.84). Hier wurden n = 64 Studienteilnehmende miteingeschlossen. Auch hier zeigt der gepaarte t-Test eine statistisch signifikante Verbesserung von Baseline- zu Folgeuntersuchung ($p < 0.001$).

Tabelle 3.8: t-Test bei gepaarten Stichproben: Vergleich der Ergebnisse im SDMT von Baseline- zu Folgeuntersuchung innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	152	64
Mittelwertdifferenz ¹	-0.35	-0.46
Standardabweichung	0.81	0.84
p	< 0.001	< 0.001

¹ Differenz der Mittelwerte des SDMT (z-Werte) von Baseline- und Folgeuntersuchung

Insgesamt konnten sich 67.8% und damit mehr als zwei Drittel der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden im SDMT verbessern und somit einen Rückgang kognitiver Einschränkungen verzeichnen (vgl. Tabelle 3.9). 29.6% der positiv getesteten Teilnehmenden zeigten eine Verschlechterung im SDMT im Vergleich zur Baselineuntersuchung.

Tabelle 3.9: Unterteilung der Ergebnisse des Δ zSDMT der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW ¹
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	45	26.8%	29.6%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	4	2.4%	2.6%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	103	61.3%	67.8%
Fehlend	-	16	9.5%	-

¹ FW = fehlende Werte

In der Kontrollkohorte konnte sogar ein etwas größerer Anteil der Studienteilnehmenden eine Verbesserung der kognitiven Leistung nachweisen (vgl. Tabelle 3.10). Weniger als ein Viertel der Studienteilnehmenden hatte in der Folgeuntersuchung einen niedrigeren zSDMT-Score als zuvor.

Tabelle 3.10: Unterteilung der Ergebnisse des Δ zSDMT der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	15	21.7%	23.4%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	3	4.3%	4.7%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	46	71.9%	66.7%
Fehlend	-	5	7.2%	-

3.3 Ergebnisse des BDI-FS

3.3.1 Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Baselineuntersuchung

Der BDI-FS zeigte bei Baselineuntersuchung im Mittel keine klinisch relevante depressive Symptomatik in der Experimentalgruppe (M = 1,25, SD = 2,06, vgl. Tabelle 3.11) sowie der Kontrollgruppe (M = 0,8, SD = 1,43).

Tabelle 3.11: Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Baselineuntersuchung

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	122	35
Fehlende Werte	46	34
Median	0.00	0.00
Mittelwert	1.25	0.8
Standardabweichung	2.06	1.43

90.2% (vgl. Tabelle 3.12) der untersuchten SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigten keine oder nur minimale Anzeichen einer depressiven Symptomatik. Nur jeweils ein Proband (0.8%) zeigte moderate bzw. schwere depressive Symptome zum Zeitpunkt der akuten Infektion mit SARS-CoV-2.

Tabelle 3.12: Ergebnisse des BDI-FS bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 3	Minimale/keine Depression	110	65.4%	90.2%
4 – 8	Milde Depression	10	6.0%	8.2%
9 – 12	Moderate Depression	1	0.6%	0.8%
13 - 21	Schwere Depression	1	0.6%	0.8%
Fehlend	-	46	27.4%	-

In der Kontrollgruppe zeigten sich lediglich 5.7% (vgl. Tabelle 3.13) der untersuchten Studienteilnehmenden mit milden depressiven Symptomen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Der überwiegende Teil der untersuchten Studienteilnehmenden (94.3%) zeigte keine oder nur minimale Anzeichen depressiver Symptome. Keiner der Studienteilnehmenden stellte sich mit einer moderaten oder schweren Depression vor.

Tabelle 3.13: Ergebnisse des BDI-FS bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 3	Minimale/keine Depression	33	47.8%	94.3%
4 – 8	Milde Depression	2	2.9%	5.7%
9 – 12	Moderate Depression	0	0.0%	0.0%
13 - 21	Schwere Depression	0	0.0%	0.0%
Fehlend	-	34	49.3%	-

Die Erhebung zur zum Untersuchungszeitpunkt empfundenen depressiven Symptomatik wurden aufgrund Ergänzungen erst verspätet ins Untersuchungsprotokoll mit aufgenommen. Daher fehlen bei Baselineuntersuchung je 46 (27.4%, vgl. Tabelle 3.12) Werte in der Experimental- und 34 (49.3%, vgl. Tabelle 3.13) Werte in der Kontrollgruppe. Dies trifft auch für den unter 3.4.1 aufgezeichneten BFI bei Baselineuntersuchung zu.

3.3.2 Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Folgeuntersuchung

Bei der Folgeuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen konnte sowohl in der Experimentalgruppe (M = 1.02, SD = 1.82, vgl. Tabelle 3.14) als auch in der Kontrollgruppe (M = 0.61, SD = 1.02) keine bzw. nur minimale depressive Symptomatik nachgewiesen werden. Der Mittelwert lag in der Gruppe der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden um 0.41 Punkte niedriger als in der Experimentalgruppe.

Tabelle 3.14: Deskriptive Statistik des BDI-FS bei Folgeuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	117	44
Fehlende Werte	51	25
Median	0.00	0.00
Mittelwert	1.02	0.61
Standardabweichung	1.82	1.02

Fast alle der untersuchten Studienteilnehmenden der Experimentalgruppe zeigten im Rahmen der Folgeuntersuchung keine oder nur minimale depressive Symptome (89.7%, vgl. Tabelle 3.15). Lediglich 8.5% präsentierten sich mit milder und 1.7% mit moderater Depression. Es fand sich kein Proband mit einer schweren Depression.

Tabelle 3.15: Ergebnisse des BDI-FS bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 3	Minimale/keine Depression	105	62.5%	89.7%
4 – 8	Milde Depression	10	6.0%	8.5%
9 – 12	Moderate Depression	2	1.2%	1.7%
13 - 21	Schwere Depression	0	0.0%	0.0%
Fehlend	-	51	30.4%	-

Auch nach 4 bis 6 Wochen zeigte sich in der Kontrollgruppe kein Proband mit moderater oder schwerer Depression. Die Mehrheit aller untersuchten Studienteilnehmenden präsentierten sich mit höchstens minimalen depressiven Symptomen (97.7%, vgl. Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Ergebnisse des BDI-FS bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmende

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 3	Minimale/keine Depression	43	62.3%	97.7%
4 – 8	Milde Depression	1	1.4%	2.3%
9 – 12	Moderate Depression	0	0.0%	0.0%
13 - 21	Schwere Depression	0	0.0%	0.0%
Fehlend	-	25	36.2%	-

Auch in der Folgeuntersuchung wurden einige Studienteilnehmende untersucht, bevor BDI-FS und BFI in die Untersuchungen mit aufgenommen wurden. Zudem waren einige Studienteilnehmenden aus der Nachbeobachtung ausgestiegen. Dies erklärt die weiterhin hohen Zahlen an fehlenden Werten in den Tabellen dieses und des unter 3.4.2 genannten Tests (BFI bei Folgeuntersuchung).

3.3.3 Vergleich des BDI-FS bei Baseline- und Folgeuntersuchung

Eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Testes ergab für die Variable BDI-FS bei Baseline- sowie Folgeuntersuchung keine Normalverteilung ($p < 0.001$).

In den in Abb. 3.4 und 3.5 abgebildeten Boxplots sind die Ergebnisse der Studienteilnehmenden im BDI-FS bei Baseline- sowie Folgeuntersuchung zu sehen. Die Cut-Off-Werte sind hier zur besseren Übersicht nicht eingezeichnet und stattdessen den Angaben unter 2.3.3 zu entnehmen.

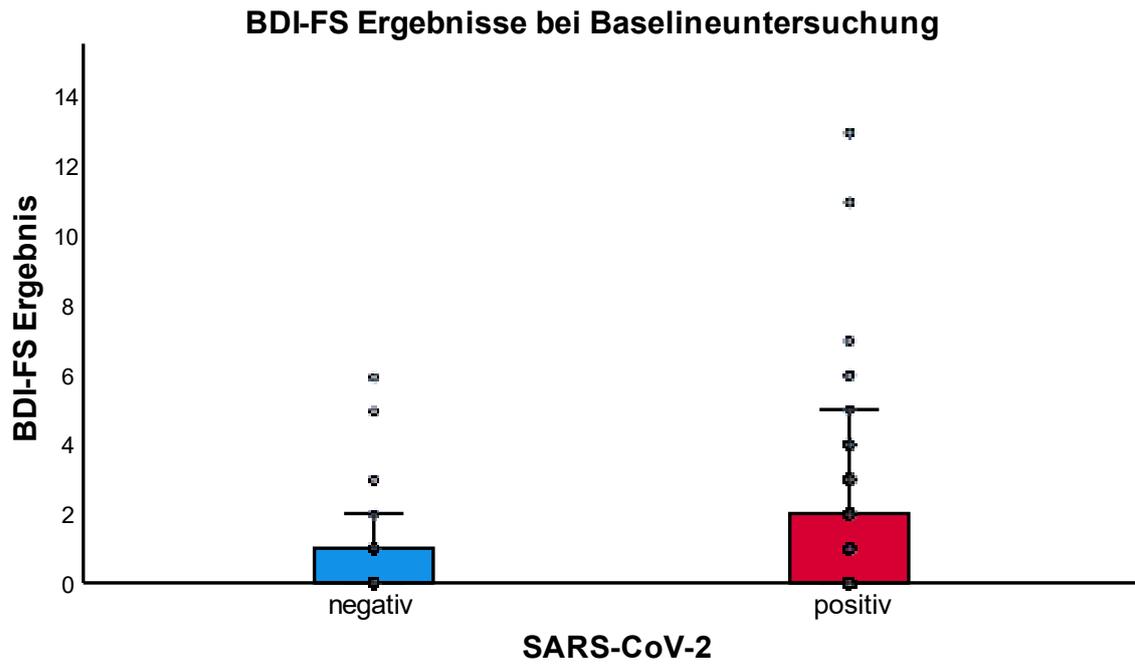


Abb. 3.4: Ergebnisse des BDI-FS bei Baselineuntersuchung

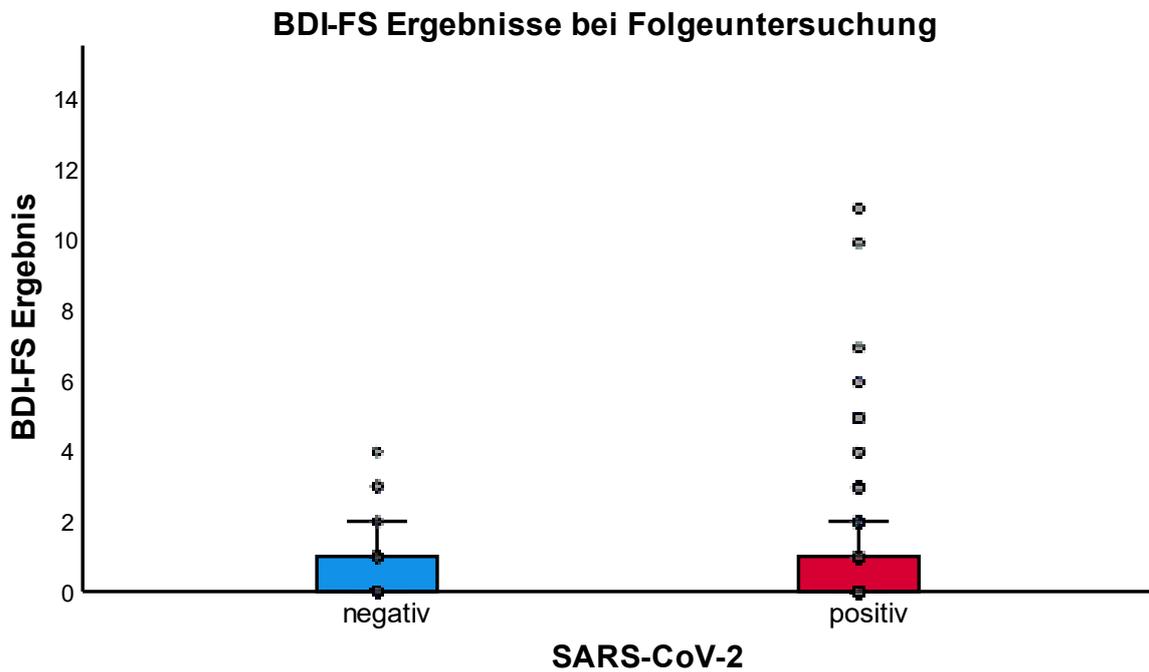


Abb. 3.5: Ergebnisse des BDI-FS bei Folgeuntersuchung

Bei Baselineuntersuchung ist noch ein geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen: Das obere Quartil sowie der obere Whisker des roten Boxplots (SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende) zeichnen sich weiter oben auf der y-Achse ab als die vergleichbaren Grenzen bei der Kontrollgruppe (blauer Boxplot). Ein Vergleich beider Gruppen mittels Mann-Whitney-U ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.253$).

Bei Folgeuntersuchung gleichen sich die Boxplots beider Gruppen vollständig, einziger Unterschied sind die vermehrten Ausreißer nach oben in der Experimentalgruppe. Auch hier war mittels Mann-Whitney-U kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen ($p = 0.5$).

Der Median beider Gruppen liegt bei beiden Untersuchungen auf der Nulllinie und bestätigt die vorangegangene Annahme, dass keine depressiven Symptome bei der Mehrheit der Studienteilnehmenden vorlagen.

In Abb. 3.6 lässt sich die Verbesserung der Studienteilnehmenden von Baseline- zu Folgeuntersuchung ablesen. Wie schon bei Abb. 3.3 gilt: Hat sich ein Proband nicht verbessert, kommt kein Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Testungen zustande und der Δ BDI-FS-Wert ist gleich 0. Dies wird hier durch die rote Linie dargestellt. Kam in der Folgeuntersuchung im Vergleich zur ersten Testung eine Verbesserung zustande, ist der Δ -Wert negativ, da eine Verbesserung im BDI-FS ein niedrigeres Testergebnis bedeutet. Alle Studienteilnehmenden, welche mit ihrem Δ BDI-FS-Ergebnis oberhalb der roten Linie liegen, haben folglich bei der Folgeuntersuchung einen höheren Score als bei Baselineuntersuchung erreicht.

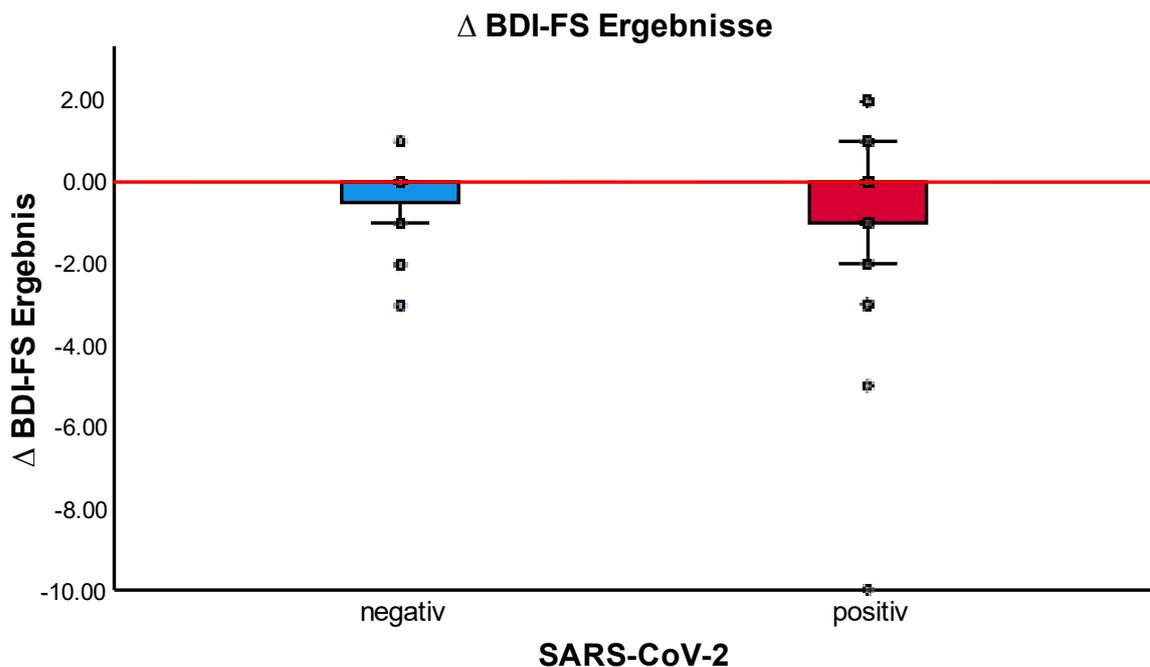


Abb. 3.6 Verbesserung der Studienteilnehmenden von Baselineuntersuchung zu Folgeuntersuchung auf Grundlage der BDI-FS-Ergebnisse

Beide Boxplots liegen sowohl mit Median als auch mit dem oberen Quartil auf der Nulllinie, mit dem unteren Quartil darunter. Dies zeigt, dass die Studienteilnehmenden beider Gruppen sich im Mittel von Testung 1 zu Testung 2 verbessert haben. In beiden Gruppen liegen nur wenige Ausreißer oberhalb der roten Linie und hatten eine Verschlechterung und somit eine Zunahme der depressiven Symptomatik im Verlauf der 4 bis 6 Wochen zu verzeichnen.

Ein Unterschied zwischen beiden Boxplots lässt sich in der Grafik optisch kaum eruieren. Dies lässt sich auch statistisch mittels Mann-Whitney-U nachweisen: Ein Vergleich ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten des BDI-FS der beiden Gruppen ($p = 0.844$).

84.1% (vgl. Tabelle 3.17) der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden, welche in beiden Testungen den BDI-FS durchführten, konnten keine Änderung hinsichtlich des Ergebnisses verzeichnen oder verbesserten sich bei Zweittestung. Nur 15.9% der getesteten Studienteilnehmende zeigten bei Folgeuntersuchung mehr depressive Symptome als bei Ersttestung.

Tabelle 3.17: Unterteilung der Ergebnisse des Δ BDI-FS der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	17	10.1%	15.9%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	55	32.7%	51.4%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	35	20.8%	32.7%
Fehlend	-	61	36.3%	-

Innerhalb der Kontrollgruppe hielten oder verbesserten insgesamt 93.5% (vgl. Tabelle 3.18) der in beiden Untersuchungen mittels BDI-FS getesteten Studienteilnehmenden ihr Ergebnis. Lediglich 6.5% zeigten eine Verschlechterung hinsichtlich depressiver Symptome bei Folgeuntersuchung.

Tabelle 3.18: Unterteilung der Ergebnisse des Δ BDI-FS der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	2	2.9%	6.5%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	21	30.4%	67.7%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	8	11.6%	25.8%
Fehlend	-	38	55.1%	-

Mittels des Wilcoxon-Tests wurde zudem überprüft, ob eine statistische Relevanz hinsichtlich der Abnahme der Depressionssymptomatik im zeitlichen Verlauf vorlag. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte des BDI-FS sowohl in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ($p = 0.02$) als auch in der Kontrollgruppe ($p = 0.026$) nachgewiesen werden.

3.4 Ergebnisse des BFI

3.4.1 Deskriptive Statistik des BFI bei Baselineuntersuchung

Der BFI zeigte bei Baselineuntersuchung im Mittel eine milde klinische Fatigue-Symptomatik in der Experimentalgruppe (M = 3.22, SD = 2.07, vgl. Tabelle 3.19) sowie der Kontrollgruppe (M = 1.53, SD = 1.33).

Tabelle 3.19: Deskriptive Statistik des BFI bei Baselineuntersuchung

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	122	35
Fehlende Werte	46	34
Median	2.56	1.33
Mittelwert	3.22	1.53
Standardabweichung	2.07	1.33

Knapp zwei Fünftel der mittels BFI getesteten SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden wiesen zum Zeitpunkt ihrer Infektion mit SARS-CoV-2 eine moderate (36.9%, vgl. Tabelle 3.20) oder sogar schwere Fatigue (3.3%) auf. Etwa die Hälfte zeigte immerhin leichte Fatigue-Symptome (52.5%), ein geringer Anteil präsentierte sich ohne Fatigue (7.4%).

Tabelle 3.20: Ergebnisse des BFI bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 0.99	Keine Fatigue	9	5.4%	7.4%
1 – 3.99	Leichte Fatigue	64	38.1%	52.5%
4 – 6.99	Moderate Fatigue	45	26.8%	36.9%
7 – 10	Schwere Fatigue	4	2.4%	3.3%
Fehlend	-	46	27.4%	-

In der Kontrollkohorte war die Gruppe an Personen, welche moderate Fatigue bei Baselineuntersuchung berichteten, geringer als in der Experimentalgruppe. Lediglich 11.4% (vgl. Tabelle 3.21) der mittels BFI getesteten Studienteilnehmenden zeigten sich mit moderaten Fatigue-Symptomen. Kein Proband präsentierte sich mit schwerer Fatigue. Ein deutlich höherer Anteil als in der Experimentalgruppe zeigte sich ohne wesentliche Fatigue-Symptomatik (31.4%).

Tabelle 3.21: Ergebnisse des BFI bei Baselineuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 0.99	Keine Fatigue	11	15.9%	31.4%
1 – 3.99	Leichte Fatigue	20	29.0%	57.1%
4 – 6.99	Moderate Fatigue	4	5.8%	11.4%
7 – 10	Schwere Fatigue	0	0.0%	0.0%
Fehlend	-	34	49.3%	-

3.4.2 Deskriptive Statistik des BFI bei Folgeuntersuchung

Es konnte auch in der Folgeuntersuchung in beiden untersuchten Gruppen im Mittel eine leichte Fatigue nachgewiesen werden mit einem Mittelwert von $M = 2.21$ ($SD = 1.82$, vgl. Tabelle 3.22) in der Experimentalgruppe und um 0.6 Punkte niedriger in der Kontrollgruppe mit $M = 1.61$ ($SD = 1.32$).

Tabelle 3.22: Deskriptive Statistik des BFI bei Folgeuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen

Wert	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
N	117	44
Fehlende Werte	51	25
Median	1.78	1.33
Mittelwert	2.21	1.61
Standardabweichung	1.82	1.32

Auch 4 bis 6 Wochen nach Infektion wiesen weiterhin 14.5% (vgl. Tabelle 3.23) der zuvor mit SARS-CoV-2-infizierten Studienteilnehmenden eine moderate bis schwere Fatigue auf. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden (65.0%) zeigten sich zudem mit leichter Fatigue. Der Anteil an Personen ohne Fatigue erhöhte sich auf 20.5%.

Tabelle 3.23: Ergebnisse des BFI bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 0.99	Keine Fatigue	24	14.3%	20.5%
1 – 3.99	Leichte Fatigue	76	45.2%	65.0%
4 – 6.99	Moderate Fatigue	15	8.9%	12.8%
7 – 10	Schwere Fatigue	2	1.2%	1.7%
Fehlend	-	51	30.4%	-

In der Kontrollgruppe zeigten sich weiterhin 9.1% (vgl. Tabelle 3.24) der im BFI getesteten Studienteilnehmenden mit moderater Fatigue und keine Person mit schwerer Fatigue. Der Anteil an Studienteilnehmenden mit leichter Fatigue betrug 61.4%. Knapp ein Drittel der Studienteilnehmenden präsentierte sich ohne Fatigue (29.6%).

Tabelle 3.24: Ergebnisse des BFI bei Folgeuntersuchung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Ergebnis	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
0 – 0.99	Keine Fatigue	13	18.8%	29.6%
1 – 3.99	Leichte Fatigue	27	39.1%	61.4%
4 – 6.99	Moderate Fatigue	4	5.8%	9.1%
7 – 10	Schwere Fatigue	0	0.0%	0.0%
Fehlend	-	25	36.2%	-

3.4.3 Vergleich des BFI bei Baseline- und Folgeuntersuchung

Eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für die Variablen BFI bei Baseline- sowie bei Folgeuntersuchung keine Normalverteilung ($p < 0.001$).

Die in Abb. 3.7 und 3.8 gezeigten Boxplots stellen die Ergebnisse der Studienteilnehmenden im BFI in Baseline- und Folgeuntersuchung dar. Wie schon beim BDI-FS sind die Cut-Off-Werte zur besseren Übersicht nicht eingezeichnet und stattdessen den Angaben unter 2.3.4 zu entnehmen.

BFI Ergebnisse bei Baselineuntersuchung

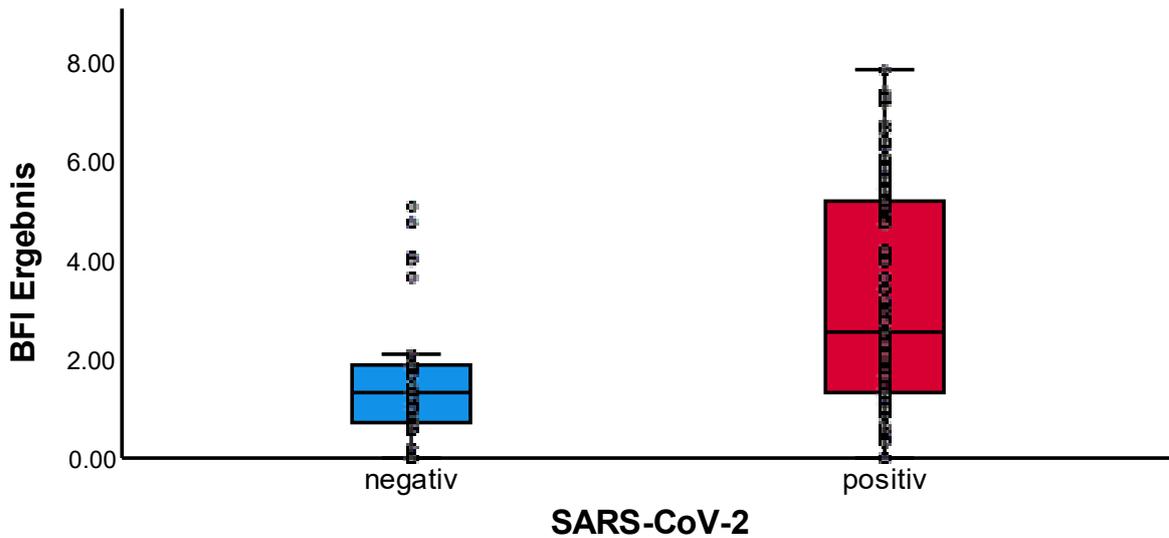


Abbildung 3.7 Ergebnisse des BFI bei Baselineuntersuchung

BFI Ergebnisse bei Folgeuntersuchung

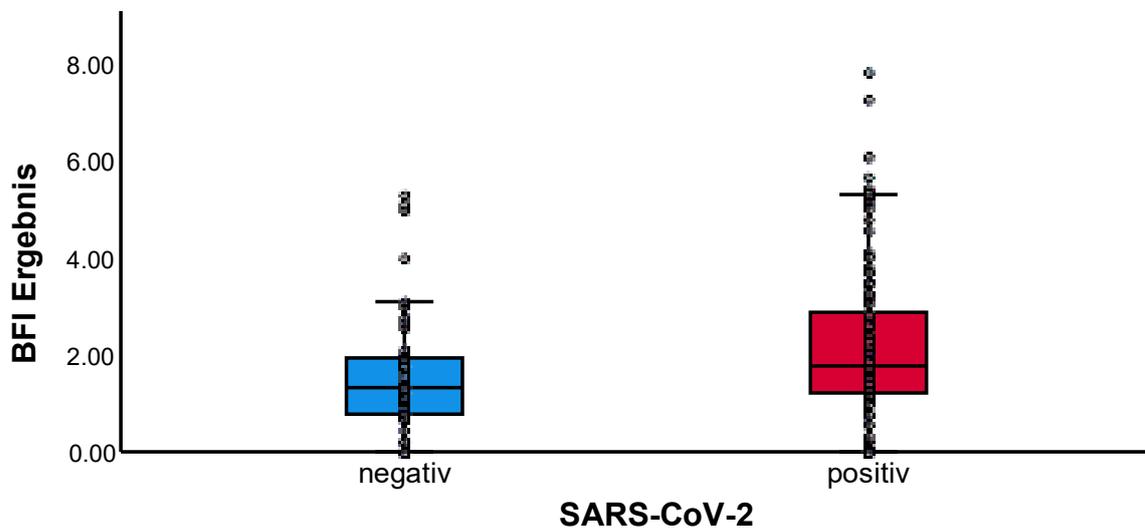


Abb. 3.8: Ergebnisse des BFI bei Folgeuntersuchung

Bei Baselineuntersuchung ist ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen; die Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ist deutlich weiter gestreut, und die gesamte Box mit Median und beiden Quartilen ist weiter nach oben verschoben. Ein Vergleich beider

Gruppen mittels Mann-Whitney-U ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen SARS-CoV-2-positiven und -negativen Studienteilnehmenden hinsichtlich der verspürten Fatigue bei Baselineuntersuchung ($p < 0.001$).

In der Grafik der Folgeuntersuchung nähern die Boxplots sich einander an, es ist aber weiterhin ein Unterschied zu erkennen. Auch hier sind die Ergebnisse der Experimentalgruppe weiter gestreut und auf der y-Achse weiter oben angelegt als die der Kontrollgruppe. Ein Vergleich der Mittelwerte mittels Mann-Whitney-U ergab auch hier noch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den getesteten Gruppen ($p = 0.04$).

Es ist von Testung 1 zu Testung 2 eine Verbesserungstendenz vor allem der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmende zu erkennen.

In der in Abb. 3.9 abgebildeten Grafik wird diese Verbesserung der Studienteilnehmenden mittels eines Δ -Werts visualisiert. Die rote Linie stellt die Nulllinie dar: Studienteilnehmende, deren Ergebnis auf dieser Linie liegt, erreichten in beiden Testungen den gleichen Fatigue-Score und somit keine Änderung ihrer Fatigue-Symptomatik. Studienteilnehmende unterhalb der roten Linie hatten bei Folgeuntersuchung einen niedrigeren Score im BFI, verspürten also 4 bis 6 Wochen nach Ersttestung weniger Fatigue als zuvor. Bei Studienteilnehmenden, deren Δ BFI-Wert oberhalb der roten Linie liegt, nahm die Fatigue über diesen Zeitraum zu.

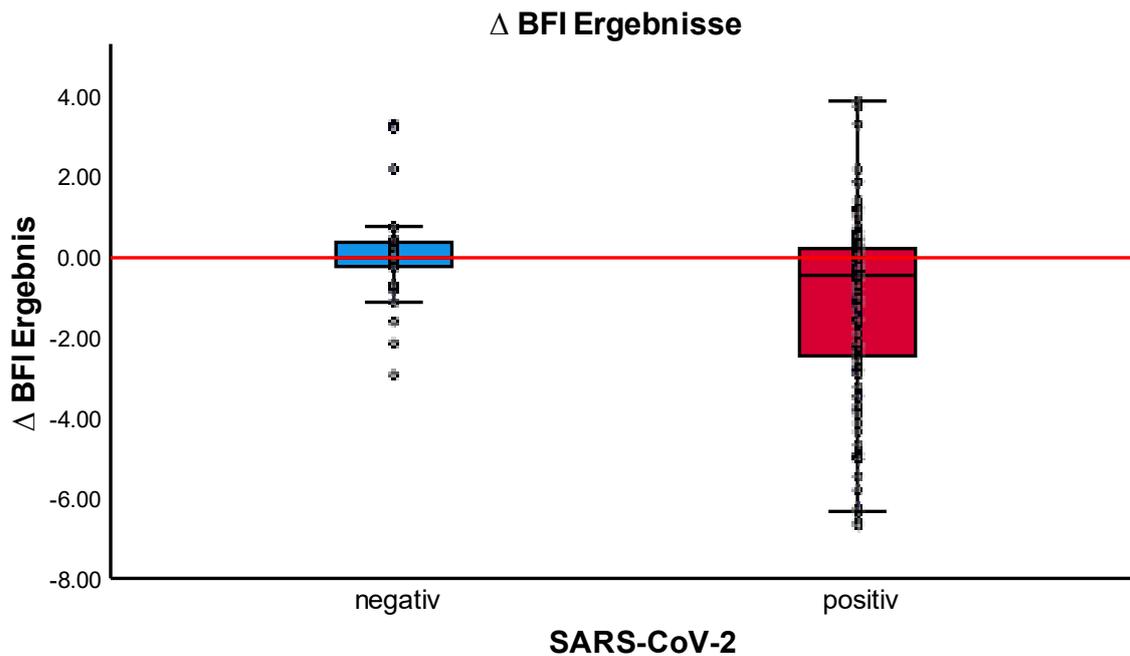


Abb. 3.9 Verbesserung der Studienteilnehmenden von Baselineuntersuchung zu Folgeuntersuchung auf Grundlage der BFI-Ergebnisse

Auch hier ist der Boxplot der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden erneut weiter gestreut als der Boxplot der Kontrollkohorte. Es fällt auf, dass der Median der positiven Studienteilnehmende unterhalb der roten Linie liegt. Diese Gruppe hat ihren BFI-Wert im Mittel also verbessert. Der Median der Kontrollgruppe liegt auf der roten Linie, diese Gruppe konnte im Mittel also keine Veränderung ihres BFI-Scores erreichen. Die deutlichere Verbesserungstendenz der Experimentalgruppe wird noch durch die vermehrten Ausreißer nach unten hin unterstrichen: Die Studienteilnehmenden der Experimentalgruppe konnten sich deutlich mehr verbessern hinsichtlich ihres Fatigue-Scores als die Kontrollgruppe.

Ein Vergleich der beiden Kohorten mittels Mann-Whitney-U ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten des Δ BFI ($p = 0.013$). Der in den Grafiken auffallende Unterschied bezüglich der deutlicheren Verbesserungstendenz der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden kann somit statistisch auch nachgewiesen werden. Schaut man sich die Werte des Δ BFI etwas genauer an, fällt auf, dass 60.7% (vgl. Tabelle 3.25) der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ihren BFI-Score verbessern konnten, d.h. in der Folgeuntersuchung weniger Fatigue verspürten als bei Baselinetestung. Etwa ein

Drittel der Studienteilnehmenden berichteten in der zweiten Testung mehr Fatigue als zuvor.

Tabelle 3.25: Unterteilung der Ergebnisse des Δ BFI der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	34	20.2%	31.8%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	8	4.8%	7.5%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	65	38.7%	60.7%
Fehlend	-	61	36.3%	-

In der Gruppe der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden verspürten bei Folgeuntersuchung genau gleich viele Studienteilnehmende (je 41.9%, vgl. Tabelle 3.26) mehr bzw. weniger Fatigue als zuvor. Der Anteil an Studienteilnehmenden, die ihren BFI-Score verbesserten, war also kleiner als in der Experimentalgruppe. Dies bedeutet auch, dass der Anteil an Studienteilnehmenden der Kontrollkohorte, welche zum Zeitpunkt der Zweittestung mehr Fatigue als bei Baselinetestung verspürten, größer war als in der Experimentalkohorte. Es gab jedoch in dieser Gruppe einen größeren Prozentsatz an Studienteilnehmenden, die keine Veränderung ihres zuvor angegebenen Fatigue-Scores verspürten (16.1%).

Tabelle 3.26: Unterteilung der Ergebnisse des Δ BFI der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden

Werte	Bedeutung	Häufigkeit	Prozent	Ohne FW
> 0	Verschlechterung des Ergebnisses	13	18.8%	41.9%
0	Keine Änderung des Ergebnisses	5	7.2%	16.1%
< 0	Verbesserung des Ergebnisses	13	18.8%	41.9%
Fehlend	-	38	55.1%	-

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde zudem überprüft, ob es einen Unterschied innerhalb der Gruppen im Verlauf von Testung 1 zu Testung 2 gibt. Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testungen in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ($p < 0.001$). Es ließ sich also durch den Wilcoxon-Test statistisch belegen, dass es eine signifikante Verbesserung der SARS-CoV-2-infizierten Studienteilnehmenden hinsichtlich ihrer Fatigue-Symptomatik über den Zeitraum von 4 bis 6 Wochen gibt.

Im Vergleich der Ergebnisse der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden konnte hingegen keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0.899$).

3.5 Korrelationen zwischen den Ergebnissen des SDMT und anderen Variablen

3.5.1 Baselineuntersuchung

Die Variablen BDI-FS und BFI bei Baselineuntersuchung zeigten sich im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt ($p < 0.001$). Es wurde daher zur Berechnung von Korrelationen zwischen zSDMT und BDI-FS bzw. BFI der Spearman-Korrelationskoeffizient genutzt. Die Variablen subjektive Einschätzung des Krankheitsempfindens bzw. der Kognitionsfähigkeit waren ordinalskaliert, weswegen auch hier eine Spearman-Korrelation berechnet wurde.

Es konnte mittels Spearman-Rho lediglich eine schwache negative Korrelation zwischen einer Depressionssymptomatik und einer subjektiven Kognitionseinschränkung in der Experimentalgruppe gefunden werden ($\rho = -0.151$, vgl. Tabelle 3.27). Diese zeigte sich nicht signifikant mit $p = 0.097$. Das Gleiche ließ sich auch für den Zusammenhang zwischen Fatigue und subjektiver Kognitionseinschränkung bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden eruieren ($\rho = -0.119$, $p = 0.191$). In der Kontrollkohorte zeigte sich keine Korrelation zwischen diesen Variablen.

Es fand sich zudem eine geringe Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung des Krankheitsempfindens und dem zSDMT-Ergebnis in beiden untersuchten Gruppen (Experimentalgruppe: $\rho = -0.101$, $p = 0.267$; Kontrollgruppe: $\rho = -0.179$, $p = 0.312$). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Kognitionsfähigkeit und dem Ergebnis im SDMT (vgl. Tabelle 3.27).

Tabelle 3.27: Spearman¹-Korrelationen bei Baselineuntersuchung

	Experimentalgruppe zSDMT	Kontrollgruppe zSDMT
BDI-FS	$\rho = -0.151$ $p = 0.097$	$\rho = -0.089$ $p = 0.616$
BFI	$\rho = -0.119$ $p = 0.191$	$\rho = 0.042$ $p = 0.815$
Subjektive Einschätzung des Krankheitsempfindens	$\rho = -0.101$ $p = 0.267$	$\rho = -0.179$ $p = 0.312$
Subjektive Einschätzung der Kognitionsfähigkeit	$\rho = -0.073$ $p = 0.422$	$\rho = 0.09$ $p = 0.611$

¹ ρ = Spearman-Rho

Zwischen den Variablen BDI-FS und BFI in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden fand sich jedoch eine moderate Korrelation, welche auch statistisch signifikant war ($\rho = 0.407$, $p < 0.001$). Ebenso fand sich in beiden untersuchten Gruppen eine starke Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung von Krankheitsempfinden und Kognitionsfähigkeit (Experimentalgruppe: $\rho = 0.563$, $p < 0.001$; Kontrollgruppe: $\rho = 0.662$, $p < 0.001$).

3.5.2 Folgeuntersuchung

In der Folgeuntersuchung konnte in beiden Untersuchungsgruppen weder zwischen den Variablen zSDMT und BDI-FS noch zwischen zSDMT und BFI eine Korrelation mittels Spearman-Rho nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 3.28). Es fand sich erneut eine schwache Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung des Krankheitsempfindens und dem Abschneiden im SDMT in beiden Gruppen, ohne dass diese Ergebnisse eine statistische Signifikanz aufwiesen

(Experimentalgruppe: $\rho = -0.132$, $p = 0.157$; Kontrollgruppe: $\rho = 0.108$, $p = 0.485$). In der Kohorte der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigte sich eine statistisch signifikante geringe Korrelation zwischen der Einschätzung der Kognitionsfähigkeit und den Ergebnissen des SDMT ($\rho = -0.203$, $p = 0.028$).

Tabelle 3.28: Spearman¹-Korrelationen bei Folgeuntersuchung

	Experimentalgruppe zSDMT	Kontrollgruppe zSDMT
BDI-FS	$\rho = -0.086$ $p = 0.357$	$\rho = -0.034$ $p = 0.825$
BFI	$\rho = 0.023$ $p = 0.805$	$\rho = -0.041$ $p = 0.791$
Subjektive Einschätzung des Krankheitsempfindens	$\rho = -0.132$ $p = 0.157$	$\rho = 0.108$ $p = 0.485$
Subjektive Einschätzung der Kognitionsfähigkeit	$\rho = -0.203$ $p = 0.028^*$	$\rho = -0.073$ $p = 0.638$

¹ $\rho =$ Spearman-Rho

* statistisch signifikant

Auch in Testung zwei zeigte eine Korrelationsberechnung zwischen den Variablen BDI-FS und BFI in der Experimentalgruppe wieder eine moderate, statistisch signifikante Korrelation ($\rho = 0.375$, $p < 0.001$). Es fand sich zudem eine starke, statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einschätzung des Krankheitsempfindens und der Kognitionsfähigkeit in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ($\rho = 0.559$, $p < 0.001$).

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die POPCOV²-Studie ist eine von wenigen Studien, welche die kognitiven Funktionen bei SARS-CoV-2-Infizierte mit mildem bis moderatem Krankheitsverlauf, also ohne stationären Aufenthalt in einer Klinik, in den ersten Monaten der COVID-19-Pandemie untersucht und diese mit einer Kontrollgruppe vergleicht. Studienteilnehmende wurden innerhalb der ersten sieben bis zehn Tage nach PCR-Test in die Studie eingeschlossen und noch in der Phase der Akutinfektion mittels SDMT, BDI-FS und BFI auf kognitive Funktionsstörungen, Depressionssymptome und Fatigue untersucht. Eine Folgeuntersuchung erfolgte mit Hilfe der gleichen Tests nach vier bis sechs Wochen, also nach Abklingen der akuten Infektionsphase.

Insgesamt wurden 237 Studienteilnehmende zum Baselinezeitpunkt untersucht, davon 168 SARS-CoV-2-positiv getestete und 69 SARS-CoV-2 negativ getestete Personen. In die Studie eingeschlossene Personen kamen aus Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen) und den umgebenden Städten, hatten zum größten Teil einen hohen Bildungsstandard mit abgeschlossenem Abitur sowie nachfolgendem Studium und waren durchschnittlich ca. 40 Jahre alt, mit einer Spannweite von 19 bis 77 Jahren. Der Anteil an Frauen war in der Experimentalgruppe etwas größer (57.1%) und in der Kontrollgruppe etwas geringer (39.1%) als der Anteil an Männern. Die Studienteilnehmenden hatten keine bis milde Symptome, darunter Husten, Fieber, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen und Verlust von Geruchs- und/oder Geschmackssinn. Symptome zeigten sich in der Positivkohorte signifikant häufiger als in der Negativkohorte ($p < 0.001$), letztere waren zumeist symptomfrei oder klagten, sofern Symptome vorlagen, am häufigsten über Husten und Halsschmerzen, weshalb in diesen Fällen vermutlich auch der Test auf SARS-CoV-2 erfolgte, aufgrund dessen sie die Information zur Studienteilnahme erhielten. Teilnehmende der Positivgruppe schätzten ihr Krankheitsempfinden und ihre Kognitionsfähigkeit subjektiv signifikant schlechter ein als Kontrollpersonen ($p < 0.001$). Diese letzten beiden Variablen wurden verspätet ins Untersuchungsprotokoll mit aufgenommen, weshalb bei Baselineuntersuchung

33.8% der Studienteilnehmenden hier fehlende Werte aufweisen. Bei der Folgeuntersuchung nach vier bis sechs Wochen fehlen bei insgesamt 32.1% Studienteilnehmenden Werte bei diesen Variablen.

Der SDMT wurde in der Baselineuntersuchung bei allen Studienteilnehmenden durchgeführt, in der Folgeuntersuchung fehlen Werte bei 20 Personen. Die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden schnitten im Durchschnitt in beiden Untersuchungen etwas schlechter ab, jedoch zeigte dieser Unterschied sich nicht statistisch signifikant ($p = 0.286$). Bei Baselineuntersuchung wiesen je ein Fünftel der SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen geringe oder klinisch relevante kognitive Defizite im SDMT auf (vgl. Tabelle 3.3). In der Kontrollkohorte fanden sich ähnliche Prozentangaben bei Studienteilnehmenden mit geringen kognitiven Einschränkungen, die Anzahl der Personen mit klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen war jedoch geringer und lag nur bei 8.7%. In der Folgeuntersuchung zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserungstendenz, welche in beiden Gruppen statistisch signifikant von der Baselineuntersuchung abwich ($p < 0.001$). Es zeigten sich nun lediglich bei knapp einem Viertel der zuvor positiv getesteten Studienteilnehmenden noch geringe bis klinisch relevante kognitive Defizite, in der Kontrollgruppe reduzierte sich die Anzahl auf 14.5% ($p = 0.19$). Die Verbesserungsrate in der Kontrollgruppe war geringfügig höher als die der Experimentalgruppe, jedoch unterschieden beide sich nicht signifikant voneinander ($p = 0.397$). Positiv getestete Personen wiesen in 67.8% eine Verbesserung der kognitiven Leistung zur Folgeuntersuchung auf, während sich 29.6% in ihrem zSDMT-Score verschlechterten (vgl. Tabelle 3.9). In beiden Untersuchungen wiesen die Teilnehmenden der Positivkohorte eine größere Streuung innerhalb der Ergebnisse des SDMT auf, was darauf hinweisen könnte, dass eine kognitive Beeinträchtigung bei einigen der Betroffenen vorliegt, während andere in ihrer Kognitionsfähigkeit restlos unbeeinträchtigt waren.

Der BDI-FS wurde zur Erfassung möglicher depressiver Symptomatik verspätet in die POPCOV²-Studie aufgenommen. Bei Baselineuntersuchung fehlen Werte von insgesamt 80 Studienteilnehmenden in beiden untersuchten Gruppen. Es konnte bei Baselinetestung weder in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven noch in der Kohorte der negativen Studienteilnehmenden eine klinisch relevante Depression nachgewiesen werden. Die Kontrollkohorte wies einen geringeren Score im BDI-FS

auf, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0.253$). Insgesamt zeigten sich 90% (Positivkohorte) bzw. 94.3% (Negativkohorte) der Studienteilnehmende bei Baselinetestung unauffällig. In der SARS-CoV-2-positiv getesteten Gruppe fanden sich bei 8.2% der Studienteilnehmenden milde depressive Symptome, sowie bei jeweils einer Testperson (0.8%) eine moderate bzw. schwere Depression. In der Vergleichsgruppe zeigten 5.7% der Studienteilnehmenden milde depressive Symptome, eine moderate oder schwere Depression lag bei keinem der untersuchten Studienteilnehmenden vor. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung innerhalb beider Gruppen ($p = 0.02$ bzw. $p = 0.026$), die Verbesserungstendenz zeigte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.844$). Sowohl positiv als auch negativ getestete Personen zeigten also im Verlauf eine etwa gleich starke Abnahme depressiver Symptome. Bei Folgeuntersuchung nahm die Anzahl der unauffälligen Testergebnisse auf 89.7% (Experimentalgruppe) bzw. 97.7% (Kontrollgruppe) zu, eine schwere depressive Symptomatik konnte bei keinem der Studienteilnehmenden mehr nachgewiesen werden. In der Experimentalgruppe zeigten weiterhin 8.5% der Studienteilnehmenden eine milde und 1.7% eine moderate Depression. Die Kontrollkohorte wies lediglich eine Person (2.3%) mit milden depressiven Symptomen auf. Zwischen den Ergebnissen beider Gruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0.5$). Die absolute Mehrheit der Studienteilnehmenden wies im zeitlichen Verlauf keine Änderung oder eine Verbesserung der Depressionssymptomatik auf (84.1% bzw. 93.5%), es zeigten sich jedoch auch 15.9% (Positivkohorte) bzw. 6.5% (Negativkohorte) mit einer Zunahme an Depressionssymptomen in der Folgeuntersuchung.

Auch der BFI wurde als Screening-Instrument für Fatigue erst nach einigen Wochen aufgenommen, weshalb der Test bei Baselineuntersuchung bei insgesamt 77 Personen nicht erhoben wurde. Bei den untersuchten Studienteilnehmenden zeigte sich in beiden Gruppen im Mittel eine milde Fatigue-Symptomatik, welche in der Experimentalgruppe statistisch signifikant stärker ausgeprägt war als in der Kontrollkohorte ($p < 0.001$). In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe fanden sich kaum Studienteilnehmende ohne Fatigue (7.4%), der Großteil der Personen verspürte eine leichte (52.5%) oder sogar moderate Fatigue (36.9%). 3.3% der SARS-CoV-2-

positiven Personen zeigten sogar eine schwere Fatigue-Symptomatik. Im Gegensatz dazu war der Anteil in der Kontrollkohorte ohne (31.4%) oder mit nur leichter Fatigue (57.1%) deutlich größer. Hier zeigten nur 11.4% der Studienteilnehmenden eine moderate Fatigue und keine Person eine schwere Fatigue. Auch bei Folgeuntersuchung fehlen bei insgesamt 76 Studienteilnehmenden auswertbare Daten. Beide Gruppen zeigten hier weiterhin im Mittel eine milde Fatigue, wobei sich der Unterschied zwischen den Gruppen weiterhin statistisch signifikant mit einem höheren Score in der Experimentalgruppe zeigte ($p = 0.04$). Es fand sich weiterhin nur bei der Minderheit der Studienteilnehmenden keine Fatigue (20.5%), der Großteil der Studienteilnehmenden präsentierte sich mit leichter Fatigue (65.0%). Insgesamt 14.5% verspürten auch zu diesem Zeitpunkt noch moderate oder schwere Fatigue. Vergleichend dazu fanden sich in der Kontrollgruppe zum größten Teil Studienteilnehmende ohne (29.6%) oder mit nur leichter Fatigue-Symptomatik (61.4%). Ein geringer Anteil an Studienteilnehmenden zeigte moderate Fatigue-Symptome (9.1%), keine Person präsentierte sich mit schwerer Fatigue. Insgesamt zeigten die Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe also weniger Fatigue-Symptome in beiden Testungen, jedoch auch keine signifikante Verbesserung von Baseline- zu Folgeuntersuchung ($p = 0.899$). Konträr dazu zeigte sich die Verbesserung der Experimentalgruppe über die Zeit hinweg statistisch signifikant mit $p < 0.001$. In dieser Gruppe sank der Fatigue-Score für 60.7% der Studienteilnehmenden, jedoch zeigten trotzdem auch 31.8% der Studienteilnehmenden eine Zunahme an Fatigue. Der Anteil in der Kontrollgruppe mit einer Zunahme an Fatigue war sogar noch größer (41.9%), genau der gleiche Anteil zeigte jedoch auch einen Rückgang der Fatigue. Der Unterschied hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue-Symptomatik zwischen den Gruppen zeigte sich statistisch signifikant ($p = 0.013$).

Bei Baselineuntersuchung zeigte sich in der Experimentalkohorte eine schwache Korrelation zwischen dem Vorliegen depressiver Symptome und einem schlechteren Ergebnis im SDMT ($\rho = -0.151$, $p = 0.097$), sowie ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fatigue und einem schlechteren Ergebnis im SDMT ($\rho = -0.119$, $p = 0.191$). Zudem fand sich eine starke Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Depression sowie Fatigue bei SARS-CoV-2-

positiven Studienteilnehmenden ($\rho = 0.407$, $p < 0.001$). In der Kontrollkohorte konnte keine Korrelation dieser Variablen mit einem Kognitionsdefizit oder miteinander nachgewiesen werden. Es zeigte sich des Weiteren eine schwache Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung des Krankheitsempfindens und einem niedrigeren Score im SDMT in beiden Gruppen (Experimentalgruppe: $\rho = -0.101$, $p = 0.267$, Kontrollgruppe: $\rho = -0.179$, $p = 0.312$), wohingegen keine Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung der Kognitionsleistung und dem Ergebnis des SDMT zu finden war (Experimentalgruppe: $\rho = -0.073$, $p = 0.422$ Kontrollgruppe: $\rho = -0.09$, $p = 0.611$). Personen aus beiden Gruppen, welche ihr Krankheitsempfinden schlechter einschätzten, schätzten gleichfalls ihre kognitive Leistung schlechter ein (Experimentalgruppe: $\rho = 0.563$, $p < 0.001$, Kontrollgruppe: $\rho = 0.662$, $p < 0.001$).

In der Folgeuntersuchung war in beiden Kohorten keine Korrelation zwischen Depression bzw. Fatigue und kognitiven Defiziten im SDMT mehr nachweisbar. Andererseits zeigte sich weiterhin eine moderate, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik sowie Fatigue bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden ($\rho = 0.375$, $p < 0.001$). Es konnte eine schwache, jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen dem subjektiven Einschätzen des Krankheitsempfindens und der kognitiven Leistung gesehen werden. In der Experimentalgruppe konnte eine negative Korrelation nachgewiesen werden ($\rho = -0.132$, $p = 0.157$): In dieser Gruppe korrelierte ein stärkeres Krankheitsempfinden mit einem schlechteren Ergebnis im SDMT. Interessanterweise wurde in der Kontrollgruppe hingegen mit $\rho = 0.108$ ($p = 0.485$) eine positive Korrelation gesehen: Studienteilnehmende, welche sich weniger krank fühlten, zeigten schlechtere Werte im SDMT als jene, die sich kränker fühlten. In der Experimentalgruppe konnte im Gegensatz zur Baselineuntersuchung eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung der Kognitionsleistung und schlechteren Ergebnissen im SDMT gesehen werden ($\rho = -0.203$, $p = 0.028$). Dies weist daraufhin, dass SARS-CoV-2-Infizierte, welche im postakuten Verlauf nach ihrer Infektion über kognitive Defizite klagen, dies richtig einschätzen konnten. Letztlich wurde wie bei Baselinetestung auch bei Folgeuntersuchung ein starker Zusammenhang zwischen subjektivem

Krankheitsempfinden und Kognitionsfähigkeit in der Experimentalgruppe gesehen
($\rho = 0.559$, $p < 0.001$).

4.2 Einordnung der Ergebnisse im Hinblick auf aktuelle Studienergebnisse

Die in der POPCOV²-Studie untersuchten SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden präsentierten sich mit einem repräsentativen Krankheitsbild, welches auf etwa 80% der mit SARS-CoV-2-Infizierten übertragbar ist, mit vor allem subklinischen und milden Krankheitsverläufen (Robert Koch Institut, 2023f, da Silva et al., 2022). Neben klassischen Symptomen grippaler Infekte, wie Husten, Fieber oder Halsschmerzen, gaben sie auch signifikant häufiger COVID-19-spezifische Symptome wie Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns an als die Studienteilnehmenden der Kontrollkohorte.

Die kognitiven Fähigkeiten wurden in der POPCOV²-Studie mit der Durchführung des SDMT untersucht, welcher Aufschluss gibt über die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit, sowie das Arbeitsgedächtnis und die mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit der Studienteilnehmenden (Chow et al., 2017, Arnett et al., 2008, Strober et al., 2020). Dementsprechend ist der Ausdruck „kognitives Defizit“, welcher in dieser Dissertation häufig genannt wird, hier gleichzusetzen mit eben genannten Funktionen und beschreibt als Überbegriff die globale kognitive Leistungsfähigkeit, ohne einzelne Aspekte expliziter hervorzuheben.

Eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wurde bereits in vielen Studien beschrieben (Akıncı et al., 2023, Cian et al., 2022, Almeria et al., 2020, Rogers et al., 2021, Travi et al., 2021) und auch genauer untersucht, die wenigsten Studien sind jedoch vollständig mit den Ergebnissen der POPCOV²-Studie vergleichbar. Es werden vermehrt hospitalisierte und ältere SARS-CoV-2-Infizierte mit schwerwiegenderem COVID-19 Verlauf oder erst im postakuten Status untersucht. Angaben über die Häufigkeit von kognitiven Defiziten in der akuten Infektion variieren zwischen 2.7% bis 100%, im Mittel zeigt sich in einem aktuellen Review eine gepoolte Prävalenz von 52.3% (Jacot de Alcântara et al., 2023). Obwohl die Studienteilnehmenden der POPCOV²-Studie vorwiegend nicht-vorerkrankte SARS-CoV-2-Infizierte mit mildem Krankheitsverlauf waren, unterschieden sich die Ergebnisse in unserer Studie nicht stark von den in der Literatur angegebenen. Auch die mild erkrankten SARS-CoV-2-Infizierten aus Düsseldorf zeigten in 40% der Fälle kognitive Einschränkungen, darunter je zur Hälfte milde und klinisch relevante kognitive Defizite. Diese Unterteilung ist in der Literatur nicht zu finden, sollte in zukünftigen Untersuchungen jedoch genauer betrachtet werden, um eine

genauere Differenzierung der Beschwerden zu gewährleisten. Im gleichen Sinne könnte möglicherweise differenziert werden, welche Untergruppe der mild an COVID-19 Erkrankten ein höheres Risiko für klinisch relevante kognitive Defizite aufweist und ob damit eine größere Wahrscheinlichkeit für Folgeschäden einhergeht.

Weitaus mehr Informationen sind zu kognitiven Defiziten nach Genesung von SARS-CoV-2 zu finden (Badenoch et al., 2022, Ceban et al., 2022, Graham et al., 2021, Hingorani et al., 2022, Miskowiak et al., 2021, Schild et al., 2023, Zhou et al., 2020). Im Durchschnitt konnte bei den in der POPCOV²-Studie untersuchten SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden keine kognitive Einschränkung vier bis sechs Wochen nach COVID-19-Erkrankung nachgewiesen werden, was mit den Ergebnissen vieler Studien einhergeht, welche lediglich unspezifische kognitive Einschränkungen bei genesenen SARS-CoV-2-Infizierten fanden (Hingorani et al., 2022). Andererseits fanden sich weiterhin bei knapp einem Viertel der positiv getesteten Personen bei Folgeuntersuchung geringe bis klinisch relevante Kognitionsdefizite, was wiederum mit anderen Studienergebnissen einhergeht, welche bei bis zu 20% objektiv messbare kognitive Defizite nachweisen konnten (Badenoch et al., 2022). Durch unterschiedliche Testverfahren und Cut-Off-Werte ergeben sich hier geringe Unterschiede in den Prozentangaben, von denen unsere Befunde jedoch nicht weit abweichen. Unsere Unterteilung beinhaltete auch die Definition geringer bzw. milder kognitiver Einschränkungen, welche ggf. in anderen Studien noch einen Normalbefund ergeben hätten.

Sowohl bei Baseline- als auch bei Folgeuntersuchung fand sich in den Ergebnissen der Positivkohorte eine größere Streuung als in der Kontrollkohorte. Dies akzentuiert wiederum die Annahme, dass es neben Infizierten ohne jegliche Einschränkung der Kognition auch Personen mit klinisch relevanten Defiziten gibt.

Sowohl SARS-CoV-2-positive als auch -negative Studienteilnehmende zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des SDMT-Ergebnisses von Baseline- zu Folgeuntersuchung. Auch die deutsche Leitlinie zu neurologischen Symptomen von COVID-19 gibt eine spontane Rückläufigkeit kognitiver Beschwerden nach 6 Monaten an (Berlit P. et al., 2022). Der gemessene Zeitraum ist hier viel kürzer, was die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse in Frage stellt. Es gibt jedoch zum Zeitpunkt

der Fertigstellung dieser Dissertation kaum Studien, welche COVID-19 Erkrankte von der Akutinfektion über mehrere Monate hinaus untersuchen, welche hier als Vergleich herangezogen werden können. Anderen Studien fehlte oft eine Untersuchung der Studienteilnehmenden in der Akutphase, wohingegen Studienteilnehmende stattdessen über einen längeren Zeitraum nach der Infektion untersucht wurden. Hier fand sich kein Unterschied zwischen Befunden in den ersten sechs Monaten nach Infektion und späteren Untersuchungen, wodurch die Notwendigkeit für eine frühe und ausführliche Diagnostik deutlich wird, um mögliche Langzeitschäden durch verspätete Diagnose kognitiver Defizite zu reduzieren (Badenoch et al., 2022).

Zu diskutieren bleibt weiterhin der Unterschied zwischen kognitiven Defiziten in der Akutinfektion und jenen, die im Rahmen eines Long- bzw. Post-COVID-Syndroms auftreten. Neben der signifikanten Verbesserung des Großteils der Experimentalgruppe zeigten mehr als ein Viertel der positiv getesteten Personen eine Verschlechterung der kognitiven Leistung im zeitlichen Verlauf. Kognitive Defizite in der Akutinfektion könnten durch geringeres körperliches Wohlbefinden und kognitionsbeeinflussende Beschwerden wie z.B. Kopfschmerzen oder Fieber ausgelöst werden (Gil-Gouveia and Martins, 2019, Walter and Carraretto, 2016, Smith et al., 1998), und somit bei Abklingen der Beschwerden schon früh rückläufig sein. Dies belegt die statistisch signifikante Verbesserung nicht nur der SARS-CoV-2-positiven, sondern auch der negativen Studienteilnehmenden, welche zum Teil auch klinische Symptome verspürten. Andererseits scheinen kognitive Defizite unabhängig vom Schweregrad der Akuterkrankung zu entstehen, und somit auch nach einer asymptomatischen Erkrankung auftreten zu können (Crivelli et al., 2022). Sie fallen somit in die Definition Long- bzw. Post-COVID-Syndrom und können nicht mehr durch die akute virale Erkrankung erklärt werden. Daher stellt sich die Frage, was die Ursachen für diese postakut auftretenden Beschwerden sind. Eine Neurotropie der Coronaviren ist bekannt (Cavanagh, 2005, Rabaan et al., 2020). Mit dem Spike-Protein auf der Virusoberfläche bindet das Virus an den ACE-2-Rezeptor, der auf Zelloberflächen in diversen Geweben des Körpers vorliegt, und gelangt so in die Zelle (Rabaan et al., 2020). Man erklärt sich die Entstehung neurologischer Symptome und somit auch kognitiver Defizite durch das Vorhandensein des ACE-2-Rezeptors in neuronalen und nicht-neuronalen Zellen

des Gehirns, beispielsweise auch den Zellen des Bulbus olfactorius. Eine Neuroinvasion des Virus kann entweder hämatogen über die systemische Zirkulation oder retrograd über olfaktorische Zellen geschehen (Sowa et al., 2023). Letzteres wird durch das Vorhandensein von Geruchsstörungen bei 38.7% der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmende in der POPCOV²-Studie unterstrichen. Für das Vorliegen bzw. Neuentstehen von kognitiven Störungen in der postakuten Phase könnte möglicherweise eine Persistenz von Virusbestandteilen, postinfektiös verbleibende Gewebeschäden oder autoimmune Prozesse eine Rolle spielen (Koczulla, 2022). Endgültig ist die Pathogenese kognitiver Funktionsstörungen nach COVID-19 jedoch nicht geklärt.

Des Weiteren zeigten neben den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden auch die Studienteilnehmenden der Kontrollkohorte geringe oder klinisch relevante kognitive Defizite in knapp einem Drittel der Fälle in der Baselineuntersuchung sowie in 14.5% bei Folgeuntersuchung. Dies war im Vorhinein nicht zu erwarten gewesen, stattdessen wurde mit einem unauffälligen Ergebnis gerechnet. Zudem zeigte sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es muss also erwogen werden, dass noch weitere Faktoren neben der COVID-19-Erkrankung die kognitive Leistung beeinflusst haben und somit pathologische Ergebnisse in beiden Gruppen hervorrufen konnten. Hier kommt beispielsweise eine Beeinflussung durch Selbstisolation in Frage: Santangelo et al. (2021) sahen in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen langandauernder Selbstisolation und kognitiven Beschwerden, welche 30% der untersuchten Studienteilnehmende verspürten. Nicht nur eine verpflichtende Quarantäne bei SARS-CoV-2-Infektion führte zu sozialer Isolation, sondern auch allgemeine Vorschriften der Bundesregierung zu Abstandsmaßnahmen und Kontaktvermeidung trugen dazu bei (Bundesregierung, 2020). Diese galten verpflichtend für alle deutschen Bürger, also auch die Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe. Negative Emotionen wie Depression oder Angst stiegen nachweislich im globalen Vergleich mit präpandemischen Daten an (Daniali et al., 2023). Dieses Phänomen lässt sich durch ein erhöhtes Stresslevel erklären und wurde auch in vorangegangenen Pandemien bereits beobachtet (ebd.).

Bei den Studienteilnehmenden der POPCOV²-Studie konnte im Mittel weder bei Baseline- noch bei Folgeuntersuchung eine Depression nachgewiesen werden und es fand sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch ist hier zu beachten, dass der BDI-FS aufgrund verspäteter Aufnahme ins Untersuchungsprotokoll nicht bei allen Studienteilnehmenden durchgeführt wurde, und daher Durchschnittswerte nicht sicher aussagekräftig sind. 10% der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigten bei Baselineuntersuchung eine zumeist milde depressive Symptomatik, welche zudem eine schwache Korrelation mit einem schlechteren Ergebnis im SDMT aufwies. Im Gegensatz dazu zeigten Teilnehmende der Kontrollkohorte lediglich in 5.7% der Fälle milde depressive Symptome, welche in keinem Zusammenhang mit einer schlechteren kognitiven Leistung standen. Der nur geringe Unterschied zwischen den Gruppen legt nahe, dass depressive Symptome in der Akutinfektion mit COVID-19 im Rahmen einer Selbstisolation zustande kommen könnten, welche eine verstärkte Einsamkeit hervorruft und als unbekannte Ausnahmesituation das grundlegende Stresslevel erhöht. Es ist bekannt, dass Einsamkeit und Hilflosigkeit wesentliche Faktoren sind, welche das Entstehen einer Depression begünstigen (Gabarrell-Pascuet et al., 2023, Pryce et al., 2011). Mehrere Faktoren könnten ursächlich dafür sein, dieses Risiko bei SARS-CoV-2-Infektion noch zu erhöhen: Darunter fällt beispielsweise das Vorliegen kognitiver Defizite, was, wie zuvor erwähnt, in der POPCOV²-Studie in schwacher Korrelation mit dem Vorliegen depressiver Symptome stand. Weiterhin konnte eine starke Korrelation mit dem Auftreten einer Fatigue-Symptomatik nachgewiesen werden, welche nachweislich gehäuft zeitgleich auftreten und die Entstehung des jeweils anderen Beschwerdekompleses begünstigen (Rakel, 1999, Chaves-Filho et al., 2019, Hell, 2015).

In beiden Gruppen lag eine statistisch signifikante Verbesserung depressiver Symptome im zeitlichen Verlauf vor. Dieser Befund könnte einerseits mit dem Rückgang der Erkrankungssymptomatik zusammenhängen, welche eine gedrückte Stimmung hervorrufen kann (Smith et al., 1998). Andererseits wurde die POPCOV²-Studie über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren durchgeführt, in welchen die globale Pandemiesituation sich fortschreitend entschärfte und zu einem Rückgang stressbedingter Beschwerden führte (Daniali et al., 2023). Auch dieser Fakt könnte einen Einfluss auf die Abnahme depressiver Symptome gehabt haben.

Milde Fatigue-Symptome lagen zu beiden Untersuchungszeitpunkten in beiden Gruppen vor, in der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden jedoch statistisch signifikant häufiger. Mit dieser Beobachtung reiht sich die POPCOV²-Studie in weitere Studienergebnisse ein, welche Fatigue neben Husten und Kopfschmerzen als häufigstes Symptom der akuten COVID-19-Erkrankung benennen (Cho et al., 2023, Hedin et al., 2023). Insgesamt fand sich bei 92.6% der untersuchten SARS-CoV-2 positiven Studienteilnehmenden eine Fatigue-Symptomatik unterschiedlicher Stärke, zum größten Teil leichte und moderate Fatigue. Auch in anderen Studien wurden ähnlich hohe Werte angegeben (Graham et al., 2021). Mittlerweile ist auch für ein Long- bzw. Post-COVID-Syndrom das Vorliegen abnormer Fatigue bekannt (Koczulla, 2022). Fast 79.5% der SARS-CoV-2-positiven Personen verspürten zu diesem Zeitpunkt noch Fatigue, davon sogar 14.5% eine moderate oder schwere Fatigue. Hartung et al. (2022) fanden in ihrer Studie neun Monate nach COVID-19-Erkrankung eine Prävalenz klinisch relevanter Fatigue im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms von 19%. Die hier vorliegenden Daten geben lediglich Auskunft über einen Zeitpunkt vier bis sechs Wochen nach Infektion, ein Post-COVID-Syndrom kann sich allerdings auch mehrere Wochen nach Infektion erst entwickeln (Koczulla, 2022). Daten der POPCOV²-Studie, welche auch Fatigue zum Zeitpunkt drei und sechs Monate nach Infektion untersuchte, sollten hinsichtlich dieser Angaben überprüft werden.

Interessanterweise zeigte sich, dass auch die Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe Fatigue-Symptome hatten. Diese waren zwar statistisch signifikant geringer vorhanden als in der Experimentalgruppe, verbesserten sich jedoch auch nicht wesentlich zwischen Baseline- und Folgeuntersuchung. Es scheint also zumindest im Zeitraum der Datenerhebung der POPCOV²-Studie eine generell erhöhte Fatigue in der Allgemeinbevölkerung vorgelegen zu haben. Auch Koczulla et al. (2022) geben Fatigue neben anderen Symptomen des Post-COVID-Syndroms, wie z.B. Konzentrationsschwierigkeiten, als eines der häufigsten Allgemeinsymptome an. Im Gegensatz zur Kontrollkohorte verbesserten sich die Ergebnisse der Experimentalgruppe statistisch signifikant zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung. Bei insgesamt 60.7% der SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen zeigte sich eine Abnahme des Fatiguescores über die Zeit hinweg. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass ein Großteil der in der Akutphase von Fatigue

betroffenen Infizierten keine Chronifizierung dieser Symptomatik erleiden mussten. Weiterhin zeigten jedoch auch 31.8% der Infizierten eine Zunahme an Fatigue im postakuten Verlauf und damit eine etwas höhere Prozentzahl, als in der Literatur zu finden ist: Ceban et al. (2022) geben eine Entwicklung einer Post-COVID-Symptomatik bei 20.2% der SARS-CoV-2-Infizierten an. Fraglich ist jedoch, ob die in der POPCOV²-Studie gefundene Zunahme an Fatigue allein durch die Entstehung eines Post-COVID-Syndroms zustande kam, oder ob hier wiederum umgebende Umstände eine Rolle spielen könnten, da sich beispielsweise, wie zuvor erwähnt, Fatigue auch in der Allgemeinbevölkerung fand. Ein Anteil der Fatigue-Symptomatik könnte dementsprechend, ähnlich wie Depressionssymptome, auf die globale pandemische Lage mit weitreichenden Einschränkungen des Alltags und somit vermehrtem Stress zurückzuführen sein. Wie groß allerdings dieser Anteil ist, und wie viele Studienteilnehmende letztendlich ein Post-COVID-Syndrom entwickelten, lässt sich mit den in dieser Dissertation ausgewerteten Daten nicht beantworten. Die POPCOV²-Studie untersuchte jedoch Studienteilnehmende über einen Verlauf von sechs Monaten, sodass in weiteren wissenschaftlichen Arbeiten dieser Punkt aufgefasst werden sollte.

Ähnlich wie der schwache Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und kognitiven Einschränkungen zeigte sich in der Positivkohorte auch eine schwache Korrelation zwischen dem Vorliegen von Fatigue und einem schlechteren Ergebnis im SDMT. Dies könnte im Einklang stehen mit einem schlechteren Allgemeinzustand und geringeren körperlichen Wohlbefinden im Rahmen der Viruserkrankung (Smith et al., 1998). Wie zuvor bereits erwähnt zeigte sich in der Experimentalgruppe zudem eine starke Korrelation zwischen dem Vorliegen von depressiven Symptomen und einer Fatigue-Symptomatik bei Baselineuntersuchung, was ein bekannter Effekt ist (Hell, 2015).

Konträr dazu konnte im postakuten Verlauf kein Zusammenhang zwischen Depression bzw. Fatigue und kognitiven Defiziten mehr nachgewiesen werden. Kognitionseinschränkungen, welche hier weiterhin vorlagen oder neu entstanden waren, muss also eine andere Ursache zugrunde liegen als in der Akutinfektion. Vermutungen über die Entstehung kognitiver Schäden in der postakuten Phase wurden zuvor bereits erörtert. Auch Cian et al. (2022) geben für die Pathogenese kognitiver Defizite entzündliche Prozesse im Gehirn an.

Es fand sich bei Folgeuntersuchung weiterhin ein moderater Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Fatigue und depressiven Symptomen, was dafürspricht, dass SARS-CoV-2-Infizierte im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms unabhängig vom Vorliegen kognitiver Defizite eine Depression oder Fatigue-Beschwerden erleben können, wovon eines wiederum das Auftreten des jeweils anderen Beschwerdekompleses begünstigen kann. Ob ein Trend bezüglich einer Kausalität vorliegt, lässt sich mit den hier vorliegenden Daten nicht weiter untersuchen.

Studienteilnehmende der POPCOV²-Studie wurden zudem nach ihrer subjektiven Einschätzung ihres Krankheitsempfindens und ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung gefragt. In beiden Gruppen fand sich bei Baselineuntersuchung eine schwache Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung des Krankheitsempfindens und dem Vorliegen kognitiver Einschränkungen im SDMT. Ein stärkeres Krankheitsgefühl jeglicher Genese korrelierte also mit einer schlechteren kognitiven Leistung und war nicht COVID-spezifisch. Dies bestätigen auch Smith et al. (1998), welche bereits vor einem Vierteljahrhundert eine verminderte Aufmerksamkeit sowie eine langsamere Reaktionszeit im Zusammenhang mit gewöhnlichen Erkältungskrankheiten beobachteten. Eine subjektiv schlechtere Kognitionsleistung ging hingegen nicht mit einer objektiv messbaren kognitiven Einschränkung einher. Das subjektive Empfinden eines kognitiven Defizits in der akuten COVID-19-Erkrankung hat demnach laut unserer Daten keine Aussagekraft über eine objektiv messbare Einschränkung. Dies heißt aber auch, dass möglicherweise vorliegende Defizite in der Akuterkrankung von den Erkrankten nicht wahrgenommen werden und es daher vermutlich viele unerkannte Kognitionseinschränkungen in der Akuterkrankung gibt, welche möglicherweise erst im späteren Verlauf klinisch sichtbar werden. Dies lässt sich aus unseren Daten herauslesen, in welchen 40% der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung geringe oder sogar klinisch relevante kognitive Defizite aufwiesen, welche offensichtlich nicht mit ihrer subjektiven Einschätzung im Einklang waren. Eine frühe neuropsychologische Diagnostik gewinnt somit an weiterer Relevanz, um möglicherweise entstehende kognitive Defizite im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms frühzeitig diagnostizieren zu können und zeitnah eine entsprechende Therapie bzw. Training

der kognitiven Fähigkeiten zur Verhinderung von bleibenden Beeinträchtigungen starten zu können.

Im Gegensatz zu Baselineuntersuchung zeigte sich in der Folgeuntersuchung eine statistisch signifikante moderate Korrelation zwischen dem subjektiven Einschätzen der Kognitionsfähigkeit und dem Vorliegen kognitiver Defizite bei SARS-CoV-2-Infizierten. Hierbei lässt sich schlussfolgern, dass Infizierte, welche nach Infektion mit SARS-CoV-2 über kognitive Einschränkungen klagten, dies meist richtig einschätzen konnten. Auch hierdurch wird die Relevanz einer frühen Diagnostik betont, um diese Personen bereits in der Akutinfektion bzw. zeitnah danach herausfiltern und behandeln zu können, bevor Kognitionseinschränkungen möglicherweise so gravierend werden, dass sie zu Alltagseinschränkungen führen. Zudem fand sich eine schwache, nicht signifikante Korrelation zwischen einem verstärkten Krankheitsempfinden und einem schlechteren Ergebnis im SDMT. Personen nach SARS-CoV-2-Infektion, welche sich weiterhin krank oder nach milder bzw. asymptomatischer Infektion zunehmend kränker fühlten, wiesen dementsprechend auch eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit auf. Dies bestärkt Aussagen in der Literatur, welche ein Post-COVID-Syndrom mit einer eingeschränkten Lebensqualität und der Fähigkeit, den Alltag zu meistern, zusammenbringen (Koczulla, 2022).

Bei Folgeuntersuchung fand sich eine schwache positive Korrelation zwischen der subjektiven Einschätzung des Krankheitsempfindens und den Ergebnissen des SDMT in der Kontrollkohorte. Auf die klinische Relevanz übertragen heißt dies, dass ein stärkeres Krankheitsgefühl in der Allgemeinbevölkerung nicht mit einer schlechteren kognitiven Leistung einhergeht, was wiederum bedeutet, dass kognitive Defizite eher ein COVID-spezifisches Phänomen im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms zu sein scheinen. Die kognitive Leistung in der gesunden Allgemeinbevölkerung kann durch viele andere Ursachen beeinflusst werden, wie beispielsweise steigendes Alter, aber auch durch genetische, sozioökonomische und umweltbedingte Faktoren, wie Ernährung und Bewegung (Dominguez et al., 2021). Diese Parameter führen nicht automatisch zu einem stärkeren Krankheitsgefühl, was die Befunde der vorliegenden Daten verdeutlichen.

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten fand sich in beiden Gruppen eine starke Korrelation zwischen dem subjektiven Einschätzen des Krankheitsempfindens und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein verstärktes Krankheitsgefühl auch mit dem subjektiven Empfinden einer Kognitionseinschränkung einhergeht. Auch Personen mit vermehrten chronischen Erkrankungen beklagen eine subjektiv schlechtere kognitive Leistung als Personen ohne chronische Vorerkrankungen (Kim et al., 2021). Die Befunde dieser Dissertation legen nahe, dass Personen während einer akuten Erkältungskrankheit unabhängig von der Genese über kognitive Defizite klagen. Es muss demnach kritisch beurteilt werden, wer ein Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite aufweist und wer nicht, um daraufhin SARS-CoV-2-Infizierte mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kognitiver Defizite frühzeitig Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen. Die Ergebnisse dieser Dissertation machen die Definition von Personen mit einem erhöhtem Risiko schwierig. Ein subjektives Defizit in der Akutphase bewies nicht automatisch eine objektiv messbare Einschränkung und objektiv eingeschränkte Studienteilnehmende bemerkten dies zum Teil subjektiv nicht. Auch eine Entstehung kognitiver Defizite im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms aus Einschränkungen in der Akutinfektion konnte nicht bewiesen werden. Eine ausgiebige Diagnostik jeglicher SARS-CoV-2-Infizierter scheint zudem zu groß angelegt zu sein, da dieser Umfang bei hohen SARS-CoV-2-Inzidenzen einerseits klinisch nicht tragbar wäre und andererseits im Mittel sowohl bei Baseline- als auch bei Folgeuntersuchung keine kognitiven Defizite bei COVID-19 Erkrankten nachzuweisen waren.

Es müssen jedoch jene SARS-CoV-2-positiven Personen herausgefiltert werden, welche gegebenenfalls vorliegende kognitive Defizite nicht subjektiv bemerken und bei denen sich keine spontane Besserung nach Genesung von COVID-19 zeigt. Hier scheint am ehesten die klinische Erfahrung zum Tragen zu kommen, welche hilft, durch aufmerksame Beobachtung von Patienten und Patientinnen nach SARS-CoV-2-Infektion eventuelle kognitive Defizite zu bemerken. Besonders hervorgehoben werden sollten in diesem Fall die Hausärzte, welche ihre Patienten und Patientinnen bereits über einen längeren Zeitraum kennen und eventuelle geringe Kognitionsunterschiede bei oder nach milder COVID-19-Erkrankung frühzeitig entdecken können, da sie auch die kognitive Leistung vor der Erkrankung

einschätzen können. Hausärzte sollten bewusst nach einer SARS-CoV-2-Infektion fragen, wenn Ihnen neue kognitive Defizite im Gespräch auffallen und, wenn nötig, eine ausgiebige neuropsychologische Diagnostik in die Wege leiten. Frühe Diagnostik könnte dabei helfen, Langzeitfolgen zu minimieren (Almeria et al., 2020). Weitere Studien werden benötigt, um weitere Risikofaktoren für die Entstehung kognitiver Defizite im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms auszumachen, welche dem klinischen Personal die Entscheidungsfindung erleichtern, diese Diagnostik einzuleiten.

4.3 Limitationen und Schwächen der POPCOV²-Studie

4.3.1 Rekrutierungsbias

Eine wesentliche Limitation der POPCOV²-Studie ist die Rekrutierung der Studienteilnehmenden auf freiwilliger Basis. Es ist zu vermuten, dass die intrinsische Motivation zur Teilnahme an einer Studie zu SARS-CoV-2 einerseits bei Infizierten höher war als bei nicht-infizierten Personen, da vor allem zu Beginn der Pandemie viele Informationen über mögliche kognitive Einschränkungen aufgrund einer Infektion in den Medien präsent waren, während keine aussagekräftige wissenschaftliche Datenlage vorhanden war, um hier weiter aufzuklären. Diese Tatsache sowie auch das allgemeine Risiko von kursierenden Fehlinformationen über Social Media schürten Angst in der allgemeinen Bevölkerung (Rocha et al., 2021). Das Unwissen, ob man mit einer COVID-19-Infektion kognitive Defizite davontragen würde, trug vermutlich dazu bei, dass die Experimentalgruppe in der POPCOV²-Studie größer war als die negative Kontrollkohorte.

Doch auch in der Vergleichsgruppe lag vermutlich ein Rekrutierungsbias vor. Hier meldeten sich wahrscheinlich vorwiegend Personen, die entweder ein Interesse an der Erforschung von SARS-CoV-2 hatten und einen Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt leisten wollten, was sich im hohen Bildungsstandard widerspiegelte (durchschnittlicher Bildungsgrad bei negativ getesteten Studienteilnehmenden = 4.5, vgl. Tabelle 3.1), oder sie vermuteten unabhängig von einer Infektion subjektiv kognitive Einschränkungen bei sich und hatten daher ein Interesse an einer kognitiven Testung. Letzteres wurde in den Gesprächen mit den Studienteilnehmenden während der Untersuchungen deutlich, wurde jedoch nicht dokumentiert, weshalb die Gültigkeit dieser Aussage anzweifelbar ist. Dagegen spricht auch, dass Personen der Kontrollgruppe bei Baselineuntersuchung sich durchschnittlich nicht kognitiv eingeschränkt fühlten (subjektive Einschätzung der Kognitionsfähigkeit der Vergleichskohorte = 1.8, vgl. Tabelle 3.1). 14.3% der bei Baselineuntersuchung gefragten SARS-CoV-2-negativen Personen gaben subjektiv ihrer Kognitionsfähigkeit die Note 3, was einer milden subjektiven Einschränkung entspricht. Jedoch wurden lediglich 50.3% der Studienteilnehmenden bei Baselineuntersuchung nach dieser Einschätzung gefragt, da sie zu Studienbeginn noch nicht Teil des Protokolls war, weshalb diese 14.3% lediglich 5 Personen entsprechen. Andererseits fand sich keine Korrelation

zwischen den Angaben zur subjektiven Kognitionsfähigkeit und den Ergebnissen des SDMT, in welchem fast ein Drittel der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden geringe bis klinisch relevante kognitive Auffälligkeiten zeigten (vgl. Tabelle 3.4). Ob eine subjektiv empfundene Kognitionseinschränkung also Motivation für negativ getestete Personen war, an der POPCOV²-Studie teilzunehmen, lässt sich nicht abschließend klären und hätte, um hier eine sichere Aussage treffen zu können, von Anfang an erfragt werden müssen.

4.3.2 Remote-Testung

Die Durchführung der Studie über Videotelefonie brachte einige Herausforderungen mit sich, welche neben den offensichtlichen positiven Effekten – der Durchführbarkeit und leichteren Zugänglichkeit der Studie – auch einige Kritikpunkte aufwerfen.

Am relevantesten ist in diesem Punkt die Tatsache, dass das Umfeld des Studienteilnehmenden nicht durch den Untersuchende präpariert werden konnte. Trotz vorangegangener Hinweise auf eine störungsfreie Umgebung konnten Ablenkungen wie z.B. Kinder, Haustiere oder laute Geräusche in der unmittelbaren Wohngegend des Studienteilnehmenden nicht sicher eliminiert werden und hatten ggf. einen Einfluss auf die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit des zu untersuchenden Individuums. Ferner waren mögliche Störfaktoren, wie z.B. auch die Raumtemperatur, für den Untersuchenden nicht erkennbar, sodass auch keine sichere Dokumentation dieser zustande kommen konnte. Eine Zuordnung schlechterer Testergebnisse zu eventuellen externen Störfaktoren ist also nicht möglich.

Darüber hinaus kam es in einigen Fällen zu Störungen in der Internetverbindung und somit zu Unterbrechungen und Verzögerungen der Testungen. Auch andere technische Hindernisse sorgten für unterschiedliche Bedingungen in den Untersuchungen: Studienteilnehmende, welche sich über ein Handy in die Videokonferenz einschalteten, sahen für die Untersuchung relevante Bilder (vgl. Abb. 2.3) kleiner als jene, die einen Laptop oder ein Tablet nutzten und mussten sich daher mehr konzentrieren, um die Symbole des SDMT entziffern zu können oder sogar zoomen, und dementsprechend während der Testung den

Bildausschnitt verschieben, um alle Symbole sehen zu können. Vor allem ältere Studienteilnehmende gaben hierbei Probleme an, jüngere Studienteilnehmende schienen auch bei einer Testung über das Handy gut zurechtzukommen. Für eine Testung über den Handybildschirm lässt sich kaum Evidenzgrundlage finden (Marra et al., 2020). Eine vergleichbare Präsenztastung fand nicht statt, die die Ergebnisse validieren könnte.

Des Weiteren hätten Folgetestungen im besten Fall zur gleichen Uhrzeit wie die Baselinetestung stattfinden müssen, um die bestmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse unabhängig von Tageszeit und dadurch ggf. variierender Müdigkeit zu gewährleisten. Dies war jedoch nicht in allen Testungen durchführbar, da bei Folgetestung nahezu alle Studienteilnehmende nach Beendigung der Isolation wieder ihrem normalen Alltag nachgingen, und daher die Testungen oft später in den Nachmittag verschoben werden mussten.

Die Durchführung von Testungen über das Internet ist nachweislich eine gute Imitation der persönlichen Testung und zeigte in vielen Studien vergleichbare Ergebnisse (Barton et al., 2011, Temple et al., 2010, Parks et al., 2021, Marra et al., 2020, Brearly et al., 2017). Ohne die Möglichkeit, das Setting des Studienteilnehmende in irgendeiner Art und Weise zu präparieren und zu kontrollieren, bleibt jedoch trotzdem die Frage offen, ob jede der durchgeführten Untersuchungen valide Ergebnisse liefert.

In weiteren Studien müsste demnach von Beginn an kritischer beurteilt werden, ob die technischen Voraussetzungen und die Umgebung der Untersuchungsperson geeignet sind für eine valide Testung, oder ob weitere Maßnahmen im Vorhinein getroffen werden müssen. Nichtsdestotrotz waren die geringen Voraussetzungen für den Einschluss in die POPCOV²-Studie aber auch ein Vorteil, da so beispielsweise Personen mit niedrigerem Einkommen, welche weniger technische Möglichkeiten bzw. weniger hochwertiges Equipment besaßen, nicht schon zu Beginn kategorisch ausgeschlossen wurden. Da die Studie populationsbasiert durchgeführt werden sollte, erfüllte dies den gewünschten Ansatz.

4.3.3 *Studienteilnehmende*

Trotz des populationsbasierten Ansatzes der POPCOV²-Studie zeigte sich in einigen Punkten ein eher homogenes Personenprofil. Durchschnittlich hatten die Studienteilnehmenden einen eher höheren Bildungsstandard mit abgeschlossenem Abitur und darauffolgender Ausbildung oder Studium (vgl. Tabelle 3.1) und zeigten auch ethnisch wenig Variabilität. Nur wenige Untersuchungen wurden auf Englisch durchgeführt, der Großteil der Studienteilnehmenden bestand aus deutschen Muttersprachlern und übte einen mittelständischen Beruf aus. Personen aus niedrigeren Einkommensverhältnissen meldeten sich kaum für die Studie, Grund hierfür könnte sowohl mangelndes Interesse an den Inhalten der Studie sowie auch fehlendes technisches Equipment sein.

Die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden wurden erst nach Infektion in die Studie eingeschlossen, für diese Personen gibt es also keine Baselinedaten über die kognitiven Fähigkeiten vor der Infektion. Ein Abgleich solcher Daten könnte noch eine stärkere Aussagekraft bezüglich kognitiver Einschränkungen in der akuten Infektionsphase haben. Im gleichen Sinne könnte kritisiert werden, dass auch kein Screening der eingeschlossenen Studienteilnehmende auf Depression oder Fatigue vor Beginn der Pandemie bzw. der sozialen Isolation im Rahmen eines Lockdowns oder einer Quarantäne durchgeführt wurde. Um hier anzugreifen, nutzt die POPCOV²-Studie jedoch eine Kontrollkohorte negativ getesteter Personen, welche die Ergebnisse der an COVID-19 erkrankten Personen in Relation zur allgemeinen Bevölkerung im Großraum Düsseldorf setzen sollen.

Aufgrund der remote-Testung konnte auch keine klinische Untersuchung der Studienteilnehmenden vor Studieneinschluss erfolgen, um mögliche andere Ursachen für kognitive Defizite, Fatigue oder Depression auszuschließen. Die Studienteilnehmenden wurden jedoch zu Beginn der ersten Testung nach vorbestehenden Erkrankungen und aktueller Medikation gefragt, und bei bestehenden neurologischen Vorerkrankungen oder Einnahme von Medikamenten, welche aufmerksamkeits- und konzentrationshemmend wirken können, von der Studie ausgeschlossen. Man muss sich hier darauf verlassen, dass alle Personen wahrheitsgemäß geantwortet haben, da eventuelle Falschangaben nicht nachprüfbar waren.

Bei beiden in dieser Dissertation ausgewerteten Untersuchungszeitpunkten wurden die gleichen Tests durchgeführt, um eine Verbesserung oder Verschlechterung im zeitlichen Verlauf feststellen zu können. Jedoch könnte durch eine wiederholte Durchführung des gleichen Tests innerhalb von wenigen Wochen allein durch einen Lerneffekt eine Verbesserung sichtbar sein, welcher dementsprechend ein mögliches kognitives Defizit nach Genesung verschleiern könnte. Dies könnte in weiteren Studien durch verschiedene Versionen des SDMT umgangen werden. Bisher gibt es allerdings keine unterschiedlichen Versionen des SDMT mit variierenden Symbolen, da ein Lerneffekt wenn überhaupt nur geringfügig vorhanden zu sein scheint (Koh et al., 2011).

4.3.4 Sonstiges

Die Untersuchung von Fatigue und Depression sowie eine subjektive Einschätzung der Studienteilnehmenden bezüglich ihrer kognitiven Fähigkeiten sowie des Krankheitsgefühls wurde erst verspätet ins Untersuchungsprotokoll mitaufgenommen. Es fehlen bei Baselineuntersuchung Daten von bis zu 80 SARS-CoV-2-Infizierten, was die Aussagekraft der Daten vermindert.

Mit dem Fortschreiten der Pandemie traten auch verschiedene Virusvarianten auf, welche nicht nur unterschiedlich virulent waren, sondern auch unterschiedlich starke Symptome verursachten. Die Omikron-Variante mit ihren vielfältigen Unterformen ruft weniger häufig schwere Krankheitsverläufe hervor als die zuvor aufgetretenen Alpha- und Delta-Varianten (Menni et al., 2022) und löst ebenso seltener Störungen des Riechsinn aus (Berlit P. et al., 2022). Hiermit einhergehend könnte es ebenfalls zu seltener oder in geringerem Maße auftretenden kognitiven Störungen kommen, wozu bisher jedoch kaum geforscht wurde. Eine Unterteilung der SARS-CoV-2-positiven Personen nach Virusvariante erfolgte in der POPCOV²-Studie nicht.

4.4 Stärken der POPCOV²-Studie

Neben den zuvor genannten Kritikpunkten an der POPCOV²-Studie gibt es jedoch auch viele Stärken des Studiendesigns. Hervorzuheben ist hier vor allem die Untersuchung von SARS-CoV-2-Infizierten mit mildem Krankheitsverlauf, welche in bisherigen Studien meist unterrepräsentiert sind. Während frühere Studien meist auf Case Reports oder kleinen Populationen basieren, zählt die POPCOV²-Studie mit insgesamt 237 Studienteilnehmenden zudem auch zu den größeren Studien, welche kognitive Defizite bei COVID-19-Erkrankung untersuchen. Es erfolgte zudem ein Vergleich von Infizierten mit einer Kontrollkohorte, was in kaum einer ähnlichen Studie gegeben ist.

Hinzu kommt, dass andere Studien SARS-CoV-2-positive Personen entweder nur in der Akutphase untersuchten oder ihre Testungen erst im postakuten Verlauf begannen, jedoch in den seltensten Fällen Studienteilnehmende ab dem Zeitpunkt der Infektion über mehrere Monate hinaus verfolgten. Die POPCOV²-Studie liefert neben den in dieser Dissertation ausgewerteten Daten zur Akutinfektion und dem postakuten Zustand nach vier bis sechs Wochen zusätzliche Daten über den Status der Studienteilnehmenden nach drei und sechs Monaten, was in der bisherigen Literatur einzigartig ist (ein Paper über die POPCOV²-Studie ist in Bearbeitung und wird nach Fertigstellung dieser Dissertation noch veröffentlicht werden).

Die Teilnehmenden waren vielfältig im Alter (19 - 77), somit wurden nicht nur einzelne Altersgruppen untersucht, sondern eine große Bandbreite an mild erkrankten Personen abgedeckt. Es wurden mittels verschiedener Tests und Fragebögen diverse Parameter untersucht, sodass mit dieser einen Studie nicht nur Aussagen zu kognitiven Defiziten, sondern auch zu Fatigue und Depression getroffen werden konnten. Aufgrund der remote-Testung war es mit nur geringem Aufwand möglich Personen bereits während der Heimquarantäne und somit im akuten Intervall der Infektion zu untersuchen. Die Durchführung über Videotelefonie vereinfachte den Zugang zu der Studie und ermöglichte somit eine größere Fallzahlgenerierung und somit eine höhere Aussagekraft.

4.5 Schlussfolgerungen und Outlook für weitere Studien

4.5.1 *Schlussfolgerungen*

Trotz subjektiver Beschwerden zeigte der Großteil der im Großraum Düsseldorf untersuchten SARS-CoV-2-positiven untersuchten Personen keine kognitiven Defizite. Neben unbeeinträchtigten SARS-CoV-2-Infizierten fanden sich jedoch auch bei ca. 40% der untersuchten SARS-CoV-2-positiven Personen eine milde bis klinisch relevante kognitive Einschränkung. Personen, welche subjektiv eine kognitive Einschränkung angaben, wiesen objektiv eine bessere kognitive Leistung auf als Personen, welche über keine Einschränkung klagten. Subjektive Beschwerden in der Akutinfektion sprechen demnach nicht für ein objektiv vorliegendes kognitives Defizit.

Ursächlich für kognitive Defizite in der akuten Infektionsphase scheint ein allgemein verringertes Wohlbefinden mit verstärktem Krankheitsgefühl zu sein, ohne dass COVID-19-spezifische Kognitionseinschränkungen zu diesem Zeitpunkt auftreten. Kognitive Defizite, welche vier bis sechs Wochen nach der Erkrankung weiterhin vorliegen oder neu aufgetreten sind, scheinen hingegen COVID-spezifisch zu sein und können nicht durch das gleichzeitige Vorliegen von Fatigue- oder Depressionsbeschwerden erklärt werden.

In der Akuterkrankung auftretende kognitive Defizite scheinen in zwei Dritteln der Fälle spontan rückläufig zu sein und keine Chronifizierungstendenz zu haben. Jedoch lässt eine Neuentwicklung oder Verschlechterung kognitiver Defizite bei etwa einem Drittel der SARS-CoV-2-positiven Personen die Entstehung eines Post-COVID-Syndroms bei diesen Personen vermuten. Eine Filterung von SARS-CoV-2-Infizierten, welche ein erhöhtes Risiko für eine Entstehung von kognitiven Defiziten im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms haben, sollte durch klinisches Personal, insbesondere Hausärzte, mit hoher klinischer Expertise zeitnah nach der COVID-19-Erkrankung geschehen. Bei Auffälligkeiten sollte bei diesen Personen eine frühzeitige und ausführliche neuropsychologische Diagnostik eingeleitet werden, um mögliche Langzeitschäden der Kognition und daraus entstehende Einschränkungen des Alltags und der Lebensfähigkeit zu minimieren oder bestenfalls zu verhindern. Personen, welche nach einer SARS-CoV-2-Infektion

subjektiv über kognitive Defizite klagen, sollten ernst genommen werden und zeitnah eine ausführliche neuropsychologische Abklärung bekommen.

Im Rahmen der pandemischen Situation scheint es auch in der Allgemeinbevölkerung zu einem Anstieg von Fatigue-Symptomen gekommen zu sein, am ehesten bedingt durch diesen externen Stressor, auf welchen das Individuum keinen Einfluss hatte. Dieser Anstieg an Stress gemeinsam mit der vermehrten sozialen Isolation verstärkte mutmaßlich auch kognitive Defizite in der Allgemeinbevölkerung. Eine Zunahme an depressiven Symptomen konnte im Großraum Düsseldorf jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.5.2 Ausblick für weitere Studien

Die POPCOV²-Studie ist aufgrund ihrer frühzeitigen Untersuchung von SARS-CoV-2-positiven Personen relevant für die Zunahme an Wissen über kognitive Defizite bei COVID-19 Erkrankten. Sie belegt, dass kognitive Defizite in der Akuterkrankung vorliegen, jedoch in den meisten Fällen keine Chronifizierungstendenz haben und rückt den Fokus mehr auf die Entstehung kognitiver Defizite im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms. Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung dieses Syndroms müssen in weiteren Studien eruiert werden, um Betroffene sicher und frühzeitig aus der Gesamtmasse an Infizierten herausfiltern zu können und ihnen frühzeitig Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen, um mögliche Folgeschäden zu minimieren. Weitere Studien sollten eine genauere Differenzierung zwischen milden und klinisch relevanten kognitiven Einschränkungen herausarbeiten, um eine folgende Therapie besser an Bedürfnisse des SARS-CoV-2-Infizierte anpassen zu können. Zudem sollten Risikofaktoren eruiert werden, welche das Risiko mild an COVID-19 erkrankten Personen erhöht, ein Post-COVID-Syndrom zu entwickeln.

Des Weiteren sollte, trotz der bereits vorliegenden Validierung für die remote-Durchführung neuropsychologischer und neuropsychiatrischer Tests, wenn möglich eine Validierung der Testergebnisse, welche in der POPCOV²-Studie ausschließlich remote erhoben wurden, durchgeführt werden, um die Aussagekraft sowohl unserer Studie als auch der Teleneuropsychologie zu verstärken. Bei erneuter remote-Testung sollte ein möglichst ähnliches Setting der Studienteilnehmenden bei verschiedenen Testungen sowie bei verschiedenen Studienteilnehmenden

vorliegen, sodass die Ausgangsbedingungen für alle Personen die gleichen sind und mögliche Störfaktoren eliminiert werden. Dies kann beispielsweise durch eine ausführliche Information mit nachfolgender Zustimmung der Studienteilnehmenden bei Studieneinschluss gewährleistet werden. Personen verschiedener Bildungsgrade und Nationalitäten in unterschiedlichen globalen Regionen sollten untersucht werden, um eine Vergleichbarkeit unserer Düsseldorfer Kohorte mit der globalen Bevölkerung sicherzustellen. Auch eine Testung von Personen, welche initial vor COVID-19-Erkrankung bereits eine Untersuchung des kognitiven Status erhalten hatten, würde pathologische Befunde in der Akutinfektion und im postakuten Verlauf validieren. Um einen Lerneffekt der Studienteilnehmenden zwischen den Testungen zu umgehen, sollten verschiedene Versionen des SDMT verwendet werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- AGYEMAN, A. A., CHIN, K. L., LANDERSDORFER, C. B., LIEW, D. & OFORI-ASENSO, R. 2020. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 95, 1621-1631.
- AKINCI, B., OĞUL Ö, E., HANOĞLU, L., KULAÇ, B., ÖREN, D., ULU, O. & BASANÇELEBI, B. 2023. Evaluation of cognitive functions in adult individuals with COVID-19. *Neurol Sci*, 44, 793-802.
- ALMERIA, M., CEJUDO, J. C., SOTOCA, J., DEUS, J. & KRUPINSKI, J. 2020. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*, 9, 100163.
- ALNAJJAR, N. S., ATTAR, L. M., FARAHAT, F. M. & ALTHAQAFI, A. 2017. Psychobehavioural responses to the 2014 Middle East respiratory syndrome-novel corona virus (MERS CoV) among adults in two shopping malls in Jeddah, western Saudi Arabia. *East Mediterr Health J*, 22, 817-823.
- ALONSO-LANA, S., MARQUIÉ, M., RUIZ, A. & BOADA, M. 2020. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci*, 12, 588872.
- ANDREASEN, A. K., IVERSEN, P., MARSTRAND, L., SIERSMA, V., SIEBNER, H. R. & SELLEBJERG, F. 2019. Structural and cognitive correlates of fatigue in progressive multiple sclerosis. *Neurol Res*, 41, 168-176.
- ARNETT, P., SMITH, M., BARWICK, F., BENEDICT, R. & AHLSTROM, B. 2008. Oral motor slowing in multiple sclerosis: Relationship to neuropsychological task requiring an oral response. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 454-462.
- BADENOCH, J. B., RENGASAMY, E. R., WATSON, C., JANSEN, K., CHAKRABORTY, S., SUNDARAM, R. D., HAFEEZ, D., BURCHILL, E., SAINI, A., THOMAS, L., CROSS, B., HUNT, C. K., CONTI, I., RALOVSKA, S., HUSSAIN, Z., BUTLER, M., POLLAK, T. A., KOYCHEV, I., MICHAEL, B. D., HOLLING, H., NICHOLSON, T. R., ROGERS, J. P. & ROONEY, A. G. 2022. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*, 4, fcab297.
- BAIG, A. M., KHALEEQ, A., ALI, U. & SYEDA, H. 2020. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 11, 995-998.
- BARCELLOS, L., HORTON, M., SHAO, X., BELLESIS, K., CHINN, T., WAUBANT, E., BAKSHI, N., MARCUS, J., BENEDICT, R. & SCHAEFER, C. 2021. A validation study for remote testing of cognitive function in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27, 795-798.
- BARTON, C., MORRIS, R., ROTHLIND, J. & YAFFE, K. 2011. Video-telemedicine in a memory disorders clinic: evaluation and management of rural elders with cognitive impairment. *Telemed J E Health*, 17, 789-93.
- BECK, A. T., STEER, R.-A. & BROWN, G. K. 2013. *Beck-Depression-Inventar - Fast Screen* [Online]. Available: <https://www.testzentrale.de/shop/beck-depressionsinventar-fs.html> [Accessed 08.06.23].
- BENEDICT, R. H. B., FISHMAN, I., MCCLELLAN, M. M., BAKSHI, R. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2003. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 393-396.
- BERLIT P. ET AL. 2022. Neurologische Manifestationen, S1-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- BILDER, R. M., POSTAL, K. S., BARISA, M., AASE, D. M., CULLUM, C. M., GILLASPY, S. R., HARDER, L., KANTER, G., LANCA, M., LECHUGA, D. M., MORGAN, J. M., MOST, R., PUENTE, A. E., SALINAS, C. M. & WOODHOUSE, J. 2020. InterOrganizational practice committee recommendations/guidance for

- teleneuropsychology (TeleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol*, 34, 1314-1334.
- BINDHIM, N. F., SHAMAN, A. M., TREVENA, L., BASYOUNI, M. H., PONT, L. G. & ALHAWASSI, T. M. 2015. Depression screening via a smartphone app: cross-country user characteristics and feasibility. *J Am Med Inform Assoc*, 22, 29-34.
- BREARLY, T. W., SHURA, R. D., MARTINDALE, S. L., LAZOWSKI, R. A., LUXTON, D. D., SHENAL, B. V. & ROWLAND, J. A. 2017. Neuropsychological Test Administration by Videoconference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 27, 174-186.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2023. *Telemedizin* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/t/telemedizin.html> [Accessed].
- BUNDESREGIERUNG. 2020. *Erweiterung der beschlossenen Leitlinien zur Beschränkung sozialer Kontakte vom 22.03.20* [Online]. Website der Bundesregierung Deutschland. Available: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248> [Accessed 07.03.23].
- CAVANAGH, D. 2005. Coronaviridae: a review of coronaviruses and toroviruses. In: SCHMIDT, A., WOLFF, M. H. & WEBER, O. (eds.) *Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS*. Basel, Boston, Berlin: Birkhäuser.
- CEBAN, F., LING, S., LUI, L. M. W., LEE, Y., GILL, H., TEOPIZ, K. M., RODRIGUES, N. B., SUBRAMANIAPILLAI, M., DI VINCENZO, J. D., CAO, B., LIN, K., MANSUR, R. B., HO, R. C., ROSENBLAT, J. D., MISKOWIAK, K. W., VINBERG, M., MALETIC, V. & MCINTYRE, R. S. 2022. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 101, 93-135.
- CGM. 2021. *ClickDoc Datenschutz* [Online]. Available: <https://ecs.elvi.world/ecs/documents/get/elvi.dataprivacy?context=clickdoc.elvi.de&lang=de> [Accessed 10.05.21].
- CGM ELVI. 2021a. *CGM ELVI FAQ* [Online]. Available: <https://elvi.de/faq/> [Accessed 10.05.21].
- CGM ELVI. 2021b. *Programmübersicht ClickDoc Videosprechstunde* [Online]. Available: https://www.cgm.com/deu_de/plattformen/clickdoc/clickdoc-videosprechstunde.html?pk_campaign=PPC-Clickdoc-Brand&pk_kwd=%2Bclickdoc&pk_source=PPC&pk_medium=Google [Accessed 10.05.21].
- CHAVES-FILHO, A. J. M., MACEDO, D. S., DE LUCENA, D. F. & MAES, M. 2019. Shared microglial mechanisms underpinning depression and chronic fatigue syndrome and their comorbidities. *Behav Brain Res*, 372, 111975.
- CHEN, N., ZHOU, M., DONG, X., QU, J., GONG, F., HAN, Y., QIU, Y., WANG, J., LIU, Y., WEI, Y., XIA, J., YU, T., ZHANG, X. & ZHANG, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395, 507-513.
- CHO, S. M., WHITE, N., PREMRAJ, L., BATTAGLINI, D., FANNING, J., SUEN, J., BASSI, G. L., FRASER, J., ROBBA, C., GRIFFEE, M., SINGH, B., CITARELLA, B. W., MERSON, L., SOLOMON, T. & THOMSON, D. 2023. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. *Brain*, 146, 1648-1661.
- CHOW, H. H., SCHREIBER, K., MAGYARI, M., AMMITZBOLL, C., BÖRNSEN, L., CHRISTENSEN, J. R., RATZER, R., SORENSEN, P. S. & SELLEBJERG, F. 2017. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain and Behavior*.
- CIAN, V., DE LAURENZIS, A., SIRI, C., GUSMEROLI, A. & CANESI, M. 2022. Cognitive and Neuropsychiatric Features of COVID-19 Patients After Hospital Dismissal: An Italian Sample. *Front Psychol*, 13, 908363.

- CLARK, P. A., CAPUZZI, K. & HARRISON, J. 2010. Telemedicine: medical, legal and ethical perspectives. *Med Sci Monit*, 16, Ra261-72.
- COLES, M. E., COOK, L. M. & BLAKE, T. R. 2007. Assessing obsessive compulsive symptoms and cognitions on the internet: evidence for the comparability of paper and Internet administration. *Behav Res Ther*, 45, 2232-40.
- COSTA, A. S., BALLOFF, C., BUNGENBERG, J., TAUBER, S. C., TELKE, A. K., BANDLOW, C., GROISS, S. J., HARTMANN, C. J., ELBEN, S., PENNER, I. K., SCHULZ, J. B., MEUTH, S. G., SCHNITZLER, A., REETZ, K. & ALBRECHT, P. 2023. Cognitive and neuropsychiatric trajectories up to one year after mild to severe COVID-19. *Psychiatry Res*, 327, 115375.
- CRIVELLI, L., PALMER, K., CALANDRI, I., GUEKHT, A., BEGHI, E., CARROLL, W., FRONTERA, J., GARCÍA-AZORÍN, D., WESTENBERG, E., WINKLER, A. S., MANGIALASCHE, F., ALLEGRI, R. F. & KIVIPELTO, M. 2022. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*, 18, 1047-1066.
- CUI, J., LI, F. & SHI, Z. L. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17, 181-192.
- CZARNOWSKA, A., ZAJKOWSKA, J. & KUŁAKOWSKA, A. 2023. Impact of SARS-CoV-2 on the nervous system. *Neurol Neurochir Pol*, 57, 26-35.
- DA SILVA, S. J. R., DO NASCIMENTO, J. C. F., GERMANO MENDES, R. P., GUARINES, K. M., TARGINO ALVES DA SILVA, C., DA SILVA, P. G., DE MAGALHÃES, J. J. F., VIGAR, J. R. J., SILVA-JÚNIOR, A., KOHL, A., PARDEE, K. & PENA, L. 2022. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis*, 8, 1758-1814.
- DANIALI, H., MARTINUSSEN, M. & FLATEN, M. A. 2023. A global meta-analysis of depression, anxiety, and stress before and during COVID-19. *Health Psychol*, 42, 124-138.
- DENG, J., ZHOU, F., HOU, W., SILVER, Z., WONG, C. Y., CHANG, O., HUANG, E. & ZUO, Q. K. 2021. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 1486, 90-111.
- DIX, E. & ROY, K. 2022. COVID-19: Brain Effects. *Psychiatr Clin North Am*, 45, 625-637.
- DOMINGUEZ, L. J., VERONESE, N., VERNUCCIO, L., CATANESE, G., INZERILLO, F., SALEMI, G. & BARBAGALLO, M. 2021. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*, 13.
- EILAM-STOCK, T., SHAW, M., SHERMAN, K., KRUPP, L. & CHARVET, L. 2021. Remote administration of the symbol digit modalities test to individuals with multiple sclerosis is reliable: A short report. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*.
- ELBEN, S., DIMENSHTEYN, K., TRENADO, C., FOLKERTS, A. K., OPHEY, A., SULZER, P., BECKER, S., SCHMIDT, N., TÖDT, I., WITT, K., LIEPELT-SCARFONE, I., YILMAZ, R., KALBE, E. & WOJTECKI, L. 2021. Screen Fast, Screen Faster: A Pilot Study to Screen for Depressive Symptoms Using the Beck Depression Inventory Fast Screen in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. *Front Neurol*, 12, 640137.
- ELMAZNY, A., MAGDY, R., HUSSEIN, M., ELSEBAIE, E. H., ALI, S. H., ABDEL FATTAH, A. M., HASSAN, M., YASSIN, A., MAHFOUZ, N. A., ELSAYED, R. M., FATHY, W., ABDEL-HAMID, H. M., ABDELBADIE, M. & SOLIMAN, S. H. 2023. Neuropsychiatric post-acute sequelae of COVID-19: prevalence, severity, and impact of vaccination. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1-10.
- GABARRELL-PASCUET, A., GARCÍA-MIERES, H., GINÉ-VÁZQUEZ, I., MONETA, M. V., KOYANAGI, A., HARO, J. M. & DOMÈNECH-ABELLA, J. 2023. The Association of Social Support and Loneliness with Symptoms of Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress during the COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 20.

- GANESH, A., REIS, I. R., VARMA, M., PATRY, D. G. & COOKE, L. J. 2022. Neurological and Head/Eyes/Ears/Nose/Throat Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, 49, 514-531.
- GIL-GOUVEIA, R. & MARTINS, I. P. 2019. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 23, 84.
- GRAHAM, E. L., CLARK, J. R., ORBAN, Z. S., LIM, P. H., SZYMANSKI, A. L., TAYLOR, C., DIBIASE, R. M., JIA, D. T., BALABANOV, R., HO, S. U., BATRA, A., LIOTTA, E. M. & KORALNIK, I. J. 2021. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*, 8, 1073-1085.
- HALPIN, S. J., MCIVOR, C., WHYATT, G., ADAMS, A., HARVEY, O., MCLEAN, L., WALSHAW, C., KEMP, S., CORRADO, J., SINGH, R., COLLINS, T., O'CONNOR, R. J. & SIVAN, M. 2021. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*, 93, 1013-1022.
- HARTUNG, T. J., NEUMANN, C., BAHMER, T., CHAPLINSKAYA-SOBOL, I., ENDRES, M., GERITZ, J., HAEUSLER, K. G., HEUSCHMANN, P. U., HILDESHEIM, H., HINZ, A., HOPFF, S., HORN, A., KRAWCZAK, M., KRIST, L., KUDELKA, J., LIEB, W., MAETZLER, C., MEHNERT-THEUERKAUF, A., MONTELLANO, F. A., MORBACH, C., SCHMIDT, S., SCHREIBER, S., STEIGERWALD, F., STÖRK, S., MAETZLER, W. & FINKE, C. 2022. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine*, 53, 101651.
- HEDIN, K., VAN DER VELDEN, A. W., HANSEN, M. P., MOBERG, A. B., BALAN, A., BRUNO, P., COENEN, S., JOHANSEN, E., KOWALCZYK, A., KUROTSCHKA, P. K., VAN DER LINDE, S. R., MALANIA, L., ROHDE, J., VERBAKEL, J., VORNHAGEN, H. & VELLINGA, A. 2023. Initial symptoms and three months follow-up after acute COVID-19 in outpatients: An international prospective cohort study. *Eur J Gen Pract*, 2154074.
- HELL, D. 2015. [Fatigue and depression]. *Rev Med Suisse*, 11, 918-23.
- HINGORANI, K. S., BHADOLA, S. & CERVANTES-ARSLANIAN, A. M. 2022. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med*, 32, 323-330.
- IBM. 2021. *IBM SPSS Statistics* [Online]. Available: <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics> [Accessed 24.02.2023].
- JACOT DE ALCÂNTARA, I., NUBER-CHAMPIER, A., VORUZ, P., CIONCA, A., ASSAL, F. & PÉRON, J. A. 2023. Cognitive Deficits in the Acute Phase of COVID-19: A Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 12.
- KIM, M., LIM, K. C. & KO, H. 2021. Factors influencing subjective cognitive function among community-dwelling older adults. *Geriatr Nurs*, 42, 1070-1076.
- KOCZULLA, A. R., ANKERMANN, T., BEHREND, U., BERLIT, P., BERNER, R., BÖING, S., BRINKMANN, F., FRANK, U., FRANKE, C., GLÖCKL, R., GOGOLL, C., HÄUSER, W., HOHBERGER, B., HUBER, G., HUMMEL, T., KÖLLNER, V., KRAUSE, S., KRONSBEN, J., MAIBAUM, T., OTTO-THÖNE, A., PECKS, U., PETERS, E., PETERS S., PFEIFER, M., PLATZ, T., PLETZ, M., POWITZ, F., RABE, K. F., SCHEIBENBOGEN C., SCHNEIDER, D., STALLMACH, A., STEGBAUER, M., TENENBAUM, T., TÖPFNER N., VON VERSEN-HÖYNCK, F., WAGNER, H. O., WALLER, C., WIDMANN, C. N., WINTERHOLLER, C., WIRTZ, H., ZWICK, R. 2022. S1-Leitlinie Long-/Post-COVID. AWMF-Leitlinien-Register.
- KOH, C. L., LU, W. S., CHEN, H. C., HSUEH, I. P., HSIEH, J. J. & HSIEH, C. L. 2011. Test-retest reliability and practice effect of the oral-format Symbol Digit Modalities Test in patients with stroke. *Arch Clin Neuropsychol*, 26, 356-63.
- LANDESREGIERUNG NRW 2020. Quarantäneverordnung NRW vom 30.11.2020.
- LEVY, S., DVORAK, E. M., GRANEY, R., STAKER, E. & SUMOWSKI, J. F. 2023. In-person and remote administrations of the symbol digit modalities test are interchangeable among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 71, 104553.

- LONG, B., CARIUS, B. M., CHAVEZ, S., LIANG, S. Y., BRADY, W. J., KOYFMAN, A. & GOTTLIEB, M. 2022. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*, 54, 46-57.
- MAO, L., JIN, H., WANG, M., HU, Y., CHEN, S., HE, Q., CHANG, J., HONG, C., ZHOU, Y., WANG, D., MIAO, X., LI, Y. & HU, B. 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77, 683-690.
- MARRA, D. E., HAMLET, K. M., BAUER, R. M. & BOWERS, D. 2020. Validity of teleneuropsychology for older adults in response to COVID-19: A systematic and critical review. *Clin Neuropsychol*, 34, 1411-1452.
- MARRIE, R. A., PATEL, R., BERNSTEIN, C. N., BOLTON, J. M., GRAFF, L. A., MARRIOTT, J. J., HITCHON, C. A., FIGLEY, C. R., KORNELSEN, J. & FISK, J. D. 2021. Anxiety and depression affect performance on the symbol digit modalities test over time in MS and other immune disorders. *Mult Scler*, 27, 1284-1292.
- MENNI, C., VALDES, A. M., POLIDORI, L., ANTONELLI, M., PENAMAKURI, S., NOGAL, A., LOUCA, P., MAY, A., FIGUEIREDO, J. C., HU, C., MOLTENI, E., CANAS, L., ÖSTERDAHL, M. F., MODAT, M., SUDRE, C. H., FOX, B., HAMMERS, A., WOLF, J., CAPDEVILA, J., CHAN, A. T., DAVID, S. P., STEVES, C. J., OURSELIN, S. & SPECTOR, T. D. 2022. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*, 399, 1618-1624.
- MISKOWIAK, K. W., JOHNSEN, S., SATTLER, S. M., NIELSEN, S., KUNALAN, K., RUNGBY, J., LAPPERRE, T. & PORSBERG, C. M. 2021. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*, 46, 39-48.
- MODROW, S., FALKE, D., TRUYEN, U. & SCHÄTZL, H. 2010. *Molekulare Virologie*, Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- MORROW, S. A., ROSEHART, H. & PANTAZOPOULOS, K. 2016. Anxiety and Depressive Symptoms Are Associated With Worse Performance on Objective Cognitive Tests in MS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28, 118-23.
- MUNRO CULLUM, C., HYNAN, L. S., GROSCH, M., PARIKH, M. & WEINER, M. F. 2014. Teleneuropsychology: evidence for video teleconference-based neuropsychological assessment. *J Int Neuropsychol Soc*, 20, 1028-33.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NETLAND, J., MEYERHOLZ, D. K., MOORE, S., CASSELL, M. & PERLMAN, S. 2008. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*, 82, 7264-75.
- NIAZKAR, H. R., ZIBAE, B., NASIMI, A. & BAHRI, N. 2020. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*, 41, 1667-1671.
- PARKS, A. C., DAVIS, J., SPRESSER, C. D., STROESCU, I. & ECKLUND-JOHNSON, E. 2021. Validity of In-Home Teleneuropsychological Testing in the Wake of COVID-19. *Arch Clin Neuropsychol*, 36, 887-896.
- PARSONS, M. W., GARDNER, M. M., SHERMAN, J. C., PASQUARIELLO, K., GRIECO, J. A., KAY, C. D., POLLAK, L. E., MORGAN, A. K., CARLSON-EMERTON, B., SELIGSOHN, K., DAVIDSDOTTIR, S., PULSIFER, M. B., ZARRELLA, G. V., BURSTEIN, S. M. & MANCUSO, S. M. 2022. Feasibility and Acceptance of Direct-to-Home Tele-neuropsychology Services during the COVID-19 Pandemic. *J Int Neuropsychol Soc*, 28, 210-215.
- POLLARD, C. A., MORRAN, M. P. & NESTOR-KALINOSKI, A. L. 2020. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*, 52, 549-557.

- PREMRAJ, L., KANNAPADI, N. V., BRIGGS, J., SEAL, S. M., BATTAGLINI, D., FANNING, J., SUEN, J., ROBBA, C., FRASER, J. & CHO, S. M. 2022. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*, 434, 120162.
- PRYCE, C. R., AZZINNARI, D., SPINELLI, S., SEIFRITZ, E., TEGETHOFF, M. & MEINLSCHMIDT, G. 2011. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther*, 132, 242-67.
- RABAAN, A. A., AL-AHMED, S. H., HAQUE, S., SAH, R., TIWARI, R., MALIK, Y. S., DHAMA, K., YATOO, M. I., BONILLA-ALDANA, D. K. & RODRIGUEZ-MORALES, A. J. 2020. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*, 28, 174-184.
- RADBRUCH, L., SABATOWSKI, R., ELSNER, F., EVERTS, J., MENDOZA, T. & CLEELAND, C. 2003. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*, 25, 449-58.
- RAKEL, R. E. 1999. Depression. *Prim Care*, 26, 211-24.
- RICHTER, P., WERNER, J., HEERLEIN, A., KRAUS, A. & SAUER, H. 1998. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31, 160-8.
- RITCHIE, K., CHAN, D. & WATERMEYER, T. 2020. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*, 2, fcaa069.
- ROBERT KOCH INSTITUT 2022. Dritte Aktualisierung der „Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland“. RKI Website.
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023a. *COVID-19-Dashboard des RKI* [Online]. Available: <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4> [Accessed 07.03.23].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023b. *Definition Long-/Post-COVID* [Online]. Website des RKI. Available: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Long-COVID_Definition.html#:~:text=Als%20Post%2DCOVID%2DSyndrom%20werden,nicht%20anderweitig%20erkl%C3%A4rt%20werden%20k%C3%B6nnen. [Accessed 09.05.2023].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023c. *Diagnostik von SARS-CoV-2* [Online]. Available: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Diagnostik.html [Accessed 06.05.2023].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023d. *Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=1DFF3E9B91302C9A7C1959936BE1292.internet121?nn=13490888#doc13776792bodyText9 [Accessed 12.02.23].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023e. *Risikobewertung zu COVID-19* [Online]. RKI Website. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html [Accessed 07.03.23].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023f. *SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?nn=2386228 [Accessed 16.03.23].
- ROBERT KOCH INSTITUT. 2023g. *Therapieempfehlungen bei COVID-19* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Therapie_Tab.html [Accessed 06.05.2023].
- ROBERT KOCH INSTITUT 2023h. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht vom 02.03.2023 RKI Website.
- ROCHA, Y. M., DE MOURA, G. A., DESIDÉRIO, G. A., DE OLIVEIRA, C. H., LOURENÇO, F. D. & DE FIGUEIREDO NICOLETE, L. D. 2021. The impact of fake news on social

- media and its influence on health during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Z Gesundh Wiss*, 1-10.
- ROGERS, F., BANE, E., DWYER, C. P., ALVAREZ-IGLESIAS, A., JOYCE, R. A. & HYNES, S. M. 2022. Remote administration of BICAMS measures and the Trail-Making Test to assess cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychol Rehabil*, 1-24.
- ROGERS, J. P., CHESNEY, E., OLIVER, D., POLLAK, T. A., MCGUIRE, P., FUSAR-POLI, P., ZANDI, M. S., LEWIS, G. & DAVID, A. S. 2020. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, 611-627.
- ROGERS, J. P., WATSON, C. J., BADENOCH, J., CROSS, B., BUTLER, M., SONG, J., HAFEEZ, D., MORRIN, H., RENGASAMY, E. R., THOMAS, L., RALOVSKA, S., SMAKOWSKI, A., SUNDARAM, R. D., HUNT, C. K., LIM, M. F., ANIWATTANAPONG, D., SINGH, V., HUSSAIN, Z., CHAKRABORTY, S., BURCHILL, E., JANSEN, K., HOLLING, H., WALTON, D., POLLAK, T. A., ELLUL, M., KOYCHEV, I., SOLOMON, T., MICHAEL, B. D., NICHOLSON, T. R. & ROONEY, A. G. 2021. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92, 932-941.
- SALARI, N., HOSSEINIAN-FAR, A., JALALI, R., VAISI-RAYGANI, A., RASOULPOOR, S., MOHAMMADI, M., RASOULPOOR, S. & KHALEDI-PAVEH, B. 2020. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*, 16, 57.
- SANTANGELO, G., BALDASSARRE, I., BARBARO, A., CAVALLO, N. D., CROPANO, M., MAGGI, G., NAPPO, R., TROJANO, L. & RAIMO, S. 2021. Subjective cognitive failures and their psychological correlates in a large Italian sample during quarantine/self-isolation for COVID-19. *Neurol Sci*, 42, 2625-2635.
- SCHILD, A. K., GOERECI, Y., SCHARFENBERG, D., KLEIN, K., LÜLLING, J., MEIBERTH, D., SCHWEITZER, F., STÜRMER, S., ZEYEN, P., SAHIN, D., FINK, G. R., JESSEN, F., FRANKE, C., ONUR, O. A., KESSLER, J., WARNKE, C. & MAIER, F. 2023. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol*, 270, 1215-1223.
- SELIGMAN, M. E. P. 1975. *Helplessness: On depression, development, and death*, New York, NY, US, W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- SMITH, A. 1982. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (Revised)*, Los Angeles, Western Psychological Services.
- SMITH, A., THOMAS, M., KENT, J. & NICHOLSON, K. 1998. Effects of the common cold on mood and performance. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 733-9.
- SOWA, P., DADOK, A. & ADAMCZYK-SOWA, M. 2023. SARS-CoV-2 neurotropism and other possible causes of olfactory disorders in COVID-19. *Neurol Neurochir Pol*, 57, 36-42.
- STROBER, L., ENGLERT, J., MUNSCHAUER, F., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RAO, S. & BENEDICT, R. H. 2009. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler*, 15, 1077-84.
- STROBER, L. B., BRUCE, J. M., ARNETT, P. A., ALSCHULER, K. N., LEBKUECHER, A., DI BENEDETTO, M., COZART, J., THELEN, J., GUTY, E. & ROMAN, C. 2020. A new look at an old test: Normative data of the symbol digit modalities test – Oral version. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 43.
- TEMPLE, V., DRUMMOND, C., VALIQUETTE, S. & JOZSVAI, E. 2010. A comparison of intellectual assessments over video conferencing and in-person for individuals with ID: preliminary data. *J Intellect Disabil Res*, 54, 573-7.
- TRAVI, G., ROSSOTTI, R., MERLI, M., D'AMICO, F., CHIAPPETTA, S., GIUSSANI, G., PANARIELLO, A., CORRADIN, M., VECCHI, M., RAIMONDI, A., BAIGUERA, C.,

- NOCITA, B., EPIS, O. M., TARSIA, P., GALBIATI, F., COLOMBO, F., FUMAGALLI, R., SCAGLIONE, F., MORENO, M., PERCUDANI, M. E., AGOSTONI, E. C. & PUOTI, M. 2021. Neurological manifestations in patients hospitalized with COVID-19: A retrospective analysis from a large cohort in Northern Italy. *Eur J Neurosci*, 53, 2912-2922.
- TYRRELL, D. A., ALMEIDA, J. D., CUNNINGHAM, C. H., DOWDLE, W. R., HOFSTAD, M. S., MCINTOSH, K., TAJIMA, M., ZAKSTELSKAYA, L. Y., EASTERDAY, B. C., KAPIKIAN, A. & BINGHAM, R. W. 1975. Coronaviridae. *Intervirology*, 5, 76-82.
- TYRRELL, D. A. & BYNOE, M. L. 1966. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 1, 76-7.
- UEFFING, M., BAYYOUD, T., SCHINDLER, M. & ZIEMSEN, F. 2020. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. *Ophthalmologe*, 117, 609-614.
- WADSWORTH, H. E., DHIMA, K., WOMACK, K. B., HART, J., JR., WEINER, M. F., HYNAN, L. S. & CULLUM, C. M. 2018. Validity of Teleneuropsychological Assessment in Older Patients with Cognitive Disorders. *Arch Clin Neuropsychol*, 33, 1040-1045.
- WALTER, E. J. & CARRARETTO, M. 2016. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*, 20, 199.
- WHITEHOUSE, C. E., FISK, J. D., BERNSTEIN, C. N., BERRIGAN, L. I., BOLTON, J. M., GRAFF, L. A., HITCHON, C. A., MARRIOTT, J. J., PESCHKEN, C. A., SAREEN, J., WALKER, J. R., STEWART, S. H. & MARRIE, R. A. 2019. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*, 92, e406-17.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*, Hogrefe Verlag, Horst Dilling, Harald J. Freyberger.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2023. *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic* [Online]. who.int. Available: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) [Accessed 09.07.2023].
- WIERSINGA, W. J., RHODES, A., CHENG, A. C., PEACOCK, S. J. & PRESCOTT, H. C. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324, 782-793.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11.03.20)* [Online]. Available: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Accessed 07.03.23].
- WRAPP, D., WANG, N., CORBETT, K. S., GOLDSMITH, J. A., HSIEH, C. L., ABIONA, O., GRAHAM, B. S. & MCLELLAN, J. S. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367, 1260-1263.
- ZARGHAMI, A., FARJAM, M., FAKHRAEI, B., HASHEMZADEH, K. & YAZDANPANA, H. 2020. A Report of the Telepsychiatric Evaluation of SARS-CoV-2 Patients. *Telemed J E Health*, 26, 1461-1465.
- ZHOU, H., LU, S., CHEN, J., WEI, N., WANG, D., LYU, H., SHI, C. & HU, S. 2020. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*, 129, 98-102.

6 Anhang

STUDIE ZUM CORONAVIRUS
Studienteilnehmer gesucht!

Immer öfter hört man, dass es bei Menschen mit SARS-CoV-2-Infektion auch zu einer Beeinträchtigung des Gehirns kommt. Die Konzentration oder die Merkfähigkeit können betroffen sein. Wir suchen SARS-CoV-2 positive Probanden sowie negative Vergleichsprobanden, um dies in einer Studie der Uniklinik Düsseldorf zu untersuchen.

So nehmen Sie teil:

1. Nach vorliegendem Testergebnis informelle E-Mail an popcov2@hhu.de und Termin vereinbaren.
2. Die Untersuchung erfolgt in der ersten Woche nach Testung über Videotelefonie (PC, Laptop o.ä. erforderlich).
3. 3 Folgeuntersuchungen, also insgesamt 4 Termine à 20 Minuten direkt von zu Hause aus.

Jeder darf teilnehmen! Weitere Infos auf <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-neurologie/klinische-studien>

**HELFEN SIE MIT BEI DER
ERFORSCHUNG DES CORONAVIRUS!**



Zu 2.1.3: Flyer der POPCOV²-Studie (Stand: 24.03.2021)

Bogen für den Patienten

Form 1

Schlüssel

┌	>	┐	÷	+	Γ)	÷	⊂
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	┐	÷	⊂	┌	>	÷	Γ	⊂	>	÷	⊂	>	⊂	÷

Γ	>	⊂	÷	┐	>	┌	Γ	⊂	÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	⊂	┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	⊂	>	Γ	⊂	┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	⊂

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	⊂	+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	⊂	÷	÷	⊂	Γ	┌	>

┐	÷	⊂	>	Γ	÷	⊂	>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

Rao SM. A Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society (1991).

Zu 2.3: Testbogen des SDMT für die Studienteilnehmenden (initial herausgegeben von Smith (1982))

Danksagung

Das Schreiben dieser Dissertation ist eine für mich komplett neue Erfahrung gewesen, eine Herausforderung, für die ich dankbar bin, dass ich sie annehmen konnte.

Danke an das Team der Klinik für Neurologie des UKD, insbesondere Prof. Dr. Philipp Albrecht und Dr. Saskia Elben, dass ihr mir das Vertrauen geschenkt habt, diese Studie mit euch gemeinsam durchzuführen. Danke für all das neue Wissen und die Erfahrungen, die ich durch die Arbeit an der POPCOV²-Studie sammeln durfte.

Danke an meine Mit-Doktoranden, dass ihr als Leidensgenossen im gleichen Themengebiet immer offen gewesen seid, Fragen zu diskutieren und über Statistik zu fachsimpeln.

Danke an meine Freunde, dass ihr die Zeit des Schreibens mit vielen Kaffee-Dates verschönert habt und explizit danke an Konni, der jedes einzelne Wort dieser Dissertation Korrektur gelesen hat und somit seinen eigenen Beitrag geleistet hat.

Danke an meine Familie, einfach dafür, dass es euch gibt.

Danke an meinen Freund, dass du von Anfang bis Ende jeden Schritt begleitet hast, die motivationsreichen und die eher motivationsarmen Tage, dass du zu jedem Zeitpunkt an mich geglaubt und mich unterstützt hast und mir immer wieder gesagt hast, wie stolz du auf mich bist.

Und letztendlich danke an meine Mama, ohne die ich niemals die Liebe zur Medizin gefunden hätte. Danke, dass du mich auf diesen Lebensweg gebracht hast. Ich wünschte du wärst hier, um ihn mit mir zu teilen.