

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

**Affektionen des zentralen Nervensystems bei SARS-CoV-2
im infektiösen bis postinfektiösen Stadium**

In Hinblick auf den Einfluss der Virusvarianten

Dissertation

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

vorgelegt von
Corinna Jansen

2026

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. Ulrich Germing

„COVID-19 will reshape our world. We don't yet know when the crisis will end. But we can be sure that by the time it does, our world will look very different.“

– Joseph Borell (European Union, 2020)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Carolin Balloff, Carolina Bandlow, Michael Bernhard, Timo Brandenburger, Patricia Bludau, Saskia Elben, Torsten Feldt, Christian J. Hartmann, Elisa Heinen, Jens Ingwersen, Corinna Jansen, Björn-Erik O. Jensen, Detlef Kindgen-Milles, Tom Luedde, Iris-Katharina Penner, Isabel Slink, Kim Stramm, Ann-Kathrin Telke, Jörg Timm, Lana Vetterkind, Christian Vollmer, Georg Wolff, Alfons Schnitzler, Sven G. Meuth, Stefan J. Groiss & Philipp Albrecht, **Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments**, *Scientific reports* (13), 19619 (2023) .

I. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, mittels elektrophysiologischer und neurologischer Untersuchungsverfahren Affektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) während und nach einer Infektion mit dem Virus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) messbar und vergleichbar zu machen. Die erstmalig im Dezember 2019 in Wuhan, China, entdeckte Coronavirus Erkrankung resultierte aufgrund der exponentiellen Ausbreitung in einer Pandemie mit gravierenden globalen und gesamtgesellschaftlichen Folgen (Peng, 2020). Infizierte PatientInnen leiden neben Beschwerden des oberen Atemtraktes an neurologischen Symptomen und zerebralen Erkrankungen (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021, Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021). Trotz zahlreicher klinischer, neuropathologischer und bildmorphologischer Korrelate einer ZNS Beteiligung ist die Erforschung mittels elektrophysiologischer Verfahren noch stark unterrepräsentiert (Guerrero et al., 2021, Misra et al., 2021). Im Rahmen der Studie wurden 184 hospitalisierten ProbandInnen mittels klinisch erprobter Verfahren auf neurologische Symptome untersucht und bei 49,6% auffällige Befunde konstatiert. Mittels elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren konnten bei 33,1% der PatientInnen zentrale Affektionen festgestellt werden. Neben der Akutsymptomatik leiden fast die Hälfte der PatientInnen an *Long COVID* über den Zeitraum der Rekonvaleszenzzeit hinaus (Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022). Um neurologische Symptome im weiteren Verlauf zu bestimmen, wurde die Untersuchungsbatterie nach drei Monaten repetiert. Darin konnten neurologische Auffälligkeiten bei 62,4% der 86 ProbandInnen in der klinischen Untersuchung erhoben werden. Bezüglich der elektrophysiologischen Messverfahren wurden bei 35,9% der Teilnehmenden ein pathologischer Befund bestimmt. Aufgrund der rasanten Pandemiedynamik entstanden aus der Virusursprungsvariante u.a. die Virusvarianten Alpha, Beta, Delta und Omikron (Alpert et al., 2021, Tegally et al., 2021, Mlcochova et al., 2021, Viana et al., 2022). In Bezug darauf wurde die Häufigkeit von ZNS-Affektionen von PatientInnen mit verschiedenen Virusvarianten zu beiden Zeitpunkten verglichen. Es war erkennbar, dass das Auftreten neuer Virusvarianten mit einem deutlichen Rückgang pathologischer Befunde zu beiden Untersuchungszeitpunkten einherging. Die Ergebnisse zeigen, dass neurologische Beschwerden während und nach einer SARS-CoV-2 Infektion häufig sind und ohne weiterführende Untersuchungen unbemerkt bleiben können.

II. Abstract

The present study investigates the affection of the central nervous system (CNS) in an infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) virus by using means of electrophysiological and neurological examination procedures. The coronavirus disease, which was first discovered in Wuhan, China, in December 2019, resulted in a global pandemic with serious global and societal consequences due to its exponential spread (Peng, 2020). In addition to upper respiratory tract symptoms, patients experience neurological symptoms and cerebral diseases (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021, Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021). Despite numerous clinical, neuropathological and image morphological correlates of CNS involvement, research using electrophysiological methods is still severely underrepresented (Guerrero et al., 2021, Misra et al., 2021). As part of the study, 184 hospitalized test subjects were examined for neurological symptoms using clinically proven methods and abnormal findings were found in 49.6%. Using electrophysiological examination procedures, central affections were detected in 33,1% of the patients. In addition to the acute symptoms, almost half of the patients suffer from Long COVID beyond the convalescence period (Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022). In order to determine neurological symptoms in the further course, the examination battery was repeated after three months. Neurological abnormalities were recorded in 62.4% of the 86 test subjects in the clinical examination. Regarding the electrophysiological measurement procedures, pathological findings were determined in 35.9% of the participants. Due to the rapid pandemic dynamic, the virus origin variant gave rise among others to the virus variants Alpha, Beta, Delta and Omicron (Alpert et al., 2021, Tegally et al., 2021, Mlcochova et al., 2021, Viana et al., 2022). Therefore, the frequency of CNS infections in patients with different virus variants was compared at both time points. It could be seen that the emergence of new virus variants was accompanied by a significant decrease in pathological findings. The results show that neurological symptoms are common during and after a SARS-CoV-2 infection and can go unnoticed without further examinations.

III. Abkürzungsverzeichnis

ACE2.....	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (<i>engl.: angiotensin converting enzym 2</i>)
CIP.....	engl.: <i>Critical Illness</i> Polyneuropathie
EDSS.....	engl.: <i>Expanded Disability Status Scale</i>
EEG.....	Elektroenzephalographie
EMG.....	Elektromyographie
ENG.....	Elektroneurographie
EPU.....	Elektrophysiologische Untersuchung
FU.....	Nachuntersuchung (<i>engl.: follow up</i>)
FSS.....	Funktionale System Scores (<i>engl.: Functional System Scores</i>)
GBS.....	<i>Guillain-Barré-Syndrom</i>
GCS.....	engl.: <i>Glasgow coma scale</i>
INCAT disability score....	engl.: <i>Inflammatory neuropathy cause and treatment disability score</i>
MEP.....	Motorisch evozierte Potentiale (<i>engl.: motor evoked potentials</i>)
MERS-CoV.....	engl.: <i>Middle eastern respiratory syndrom coronavirus</i>
MoCA.....	engl.: <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRS.....	engl.: <i>Modified Rankin Scale</i>
PANGO.....	engl.: <i>Phylogenetic assignment of named global outbreak</i>
PCR.....	Polymerase Kettenreaktion (<i>engl.: polymerase chain reaction</i>)
PNS.....	Peripheres Nervensystem
PROGNOSE.....	Akronym: <i>electrophysiological readouts of general neurological function in Corona virus disease 19</i>
RBG.....	Rezeptor-Bindungs-Gen (<i>engl.: receptor binding gene</i>)
RdRp.....	RNA-abhängigen-RNA-Polymerase (<i>engl.: RNA-dependent RNA polymerase</i>)
RT-PCR.....	Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (<i>engl.: real time-polymerase chain reaction</i>)

RNA.....Ribonukleinsäure (*engl.: ribonucleic acid*)

SARS-CoV-1.....*engl.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 1*

SARS-CoV-2.....*engl.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*

SDMT.....*engl.: Symbol Digit Modalities Test*

SSEP.....Somatosensibel evozierte Potentiale (*engl.: somatosensory evoked potentials*)

SSR.....Sympathischer Hautreflex (*engl.: sympathetic skin response*)

TMPRSS2transmembrane Serinprotease 2
(*engl.: transmembrane protease serine subtyp 2*)

VOC.....*engl.: variants of concern*

VOI.....*engl.: variants of interest*

WHO.....Weltgesundheitsorganisation (*engl.: world health organization*)

WHO score.....*engl.: World health organization clinical progression score*

ZNS.....Zentrales Nervensystem

ZSF.....Zerebrospinales Fluid

IV. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Inzidenz und Mortalitätsrate von SARS-CoV-2

Abb. 2 Struktureller Aufbau von SARS-CoV-2

Abb. 3 Schematische Darstellung der SSEP

Abb. 4 Schematische Darstellung der MEP

Abb. 5 Schematische Darstellung des Blinkreflexes

Abb. 6 PatientInnen-Rekrutierung

Abb. 7 FSS im Verhältnis zu Pathologien in der EPU

Abb. 8 ZNS Affektionen in virusspezifischen Quartalen

Tabelle 1 Punktwerte der EDSS

Tabelle 2 Klinische Normwerte der SSEP

Tabelle 3 Klinische Normwerte der MEP

Tabelle 4 Klinische Normwerte des Blinkreflexes

Tabelle 5 Allgemeine PatientInnen-Charakteristika

Tabelle 6 Vitalparameter und Blutwerte

Tabelle 7 Neurologische Befunde der Kohorte

Tabelle 8 Elektrophysiologische Befunde der Kohorte

Tabelle 9 Elektrophysiologische Befunde in der Erst- und Nachuntersuchung

Tabelle 10 Vergleich der FSS mit der EPU

Tabelle 11 Verteilung der Virusvarianten

Tabelle 12 ZNS Pathologien in der Erstuntersuchung

Tabelle 13 Pathologien des Blinkreflexes in der Erstuntersuchung

Tabelle 14 Pathologien der MEP in der Erstuntersuchung

Tabelle 15 Pathologien der SSEP in der Erstuntersuchung

Tabelle 16 ZNS Pathologien im FU

Tabelle 17 Pathologien des Blinkreflexes im FU

Tabelle 18 Pathologien der MEP im FU

Tabelle 19 Pathologien der SSEP im FU

V. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Coronavirus SARS-CoV-2.....	1
1.1.1	Entwicklung des Pandemiegeschehens.....	1
1.1.2	Virustaxonomie.....	3
1.1.3	Struktureller Aufbau von SARS-CoV-2.....	4
1.2	Virusvarianten	5
1.3	Klinische Manifestation einer SARS-CoV-2 Infektion.....	8
1.4	Beteiligung des zentralen Nervensystems.....	10
1.5	Ziele der Arbeit.....	17
2	Material und Methoden	
2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	20
2.3	Neurologisch klinische Untersuchung.....	22
2.4	Neuropsychologische Untersuchung.....	26
2.5	Elektrophysiologische Untersuchung.....	27
2.6	Statistische Auswertung.....	35
2.7	Ethikvotum.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Deskriptive Statistik der PatientInnen-Charakteristika.....	37
3.2	Neurologische Untersuchung: Prävalenzrate klinischer Befunde.....	44
3.3	Elektrophysiologische Untersuchung.....	45
3.3.1	Fallzahlen und Pathologien in der elektrophysiologischen Untersuchung.....	45
3.3.2	Assoziation zwischen der elektrophysiologischen Untersuchung und dem klinischen Befund.....	48

3.3.3 Vergleich der Virusvarianten in der elektrophysiologischen Untersuchung.....	51
4 Diskussion.....	59
4.1 Ausmaß und Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung.....	60
4.2 Elektrophysiologische Auffälligkeiten: Ausprägung, Verteilung, Korrelation.....	69
4.3 Klinische Manifestation der Virusvarianten im Vergleich.....	74
4.4 Limitationen und kritische Bewertung der Studie.....	84
4.5 Ausblick und Schlussfolgerung.....	87
5 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	90
6 Danksagung.....	102

1 Einleitung

Auf den folgenden Seiten soll ein Überblick über die Entstehung des Coronavirus SARS-CoV-2 und die Entwicklung zur globalen Pandemie geschaffen werden. Des Weiteren werden die Virustaxonomie, der strukturelle Aufbau des Virus und die für diese Arbeit relevanten Virusvarianten skizziert. Neben der Beschreibung des Krankheitsbildes fokussiert sich das Kapitel auf die neurologischen Manifestationen einer SARS-CoV-2 Infektion.

1.1 Coronavirus SARS-CoV-2

Bei der durch das neuartig aufgetretene Coronavirus SARS-CoV-2 hervorgerufenen Corona Virus Erkrankung (engl. *Corona Virus Disease 2019*, COVID-19) handelt es sich primär um eine Lungenerkrankung, die erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China beschrieben wurde (Peng, 2020). Kurz danach gelang es chinesischen WissenschaftlerInnen, mittels *Next-time-Sequenzierung*, in der bronchoalveolären Lavage infizierter PatientInnen die Virus Sequenz nachzuweisen (Lu et al., 2020, Zhu et al., 2020).

1.1.1 Entwicklung des Pandemiegeschehen

Resultierend aus der hohen Infektiosität und der exponentiellen Übertragbarkeit des Virus kam es zu einer weltweiten Ausbreitung in mehr als 200 Länder, wodurch die hervorgerufene Erkrankung globale Bedeutung erlangte. Daraufhin erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im März 2020 die Coronavirus Erkrankung zur Pandemie (Peng, 2020).

Zum Zeitpunkt des 28. März 2022 wurden weltweit 9.369.182 gesicherte Fälle von der WHO gemeldet, davon insgesamt 26.859 Todesfälle (World Health Organization, 2022c). Einen weltweiten Überblick über die Entwicklung der Inzidenz und Mortalitätsrate von SARS-CoV-2 im zeitlichen Rahmen der Studie von Mai 2020 bis März 2022 illustriert **Abbildung 1**.

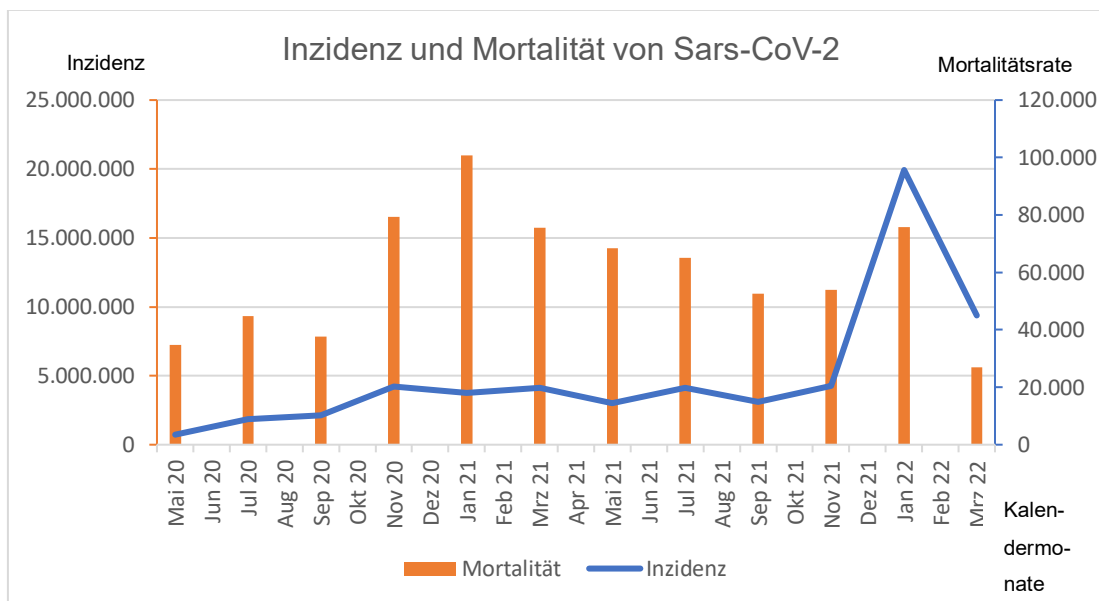


Abb. 1: Inzidenz und Mortalitätsrate von SARS-CoV-2

Darstellung der Entwicklung der Inzidenz und Mortalitätsrate von SARS-CoV-2 weltweit von Mai 2020 bis März 2022. Die Daten wurden mittels Balkendiagramm (Mortalitätsrate, rechte y-Achse) und Liniendiagramm (Inzidenz, linke y-Achse) illustriert. Die Tabelle wurde in Anlehnung an das „WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard“ erstellt (World Health Organization, 2022c).

Die seit März 2020 vorherrschende Corona Pandemie beeinflusste das weltweite Geschehen maßgeblich und hinterließ bleibende Spuren auf gesundheitlicher, wirtschaftlicher und psychosozialer Ebene.

Zur Eindämmung des Pandemiegesehens bedienten sich viele Länder bereits bekannter Infektions-Schutzmaßnahmen, darunter fallen u.a. das Tragen eines medizinischen Mund-Nasen-Schutzes, eine Abstandsregelung und Kontaktbeschränkung sowie das regelmäßige Hände waschen (Doung-Ngern et al., 2020, Wilder-Smith and Freedman, 2020). Wie in einer breiten Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden konnte, erwiesen sich diese Maßnahmen als sehr effektiv in der Unterbrechung von Ansteckungsketten (Doung-Ngern et al., 2020). Jedoch führten die Maßnahmen im klinischen Alltag zu einer schlechteren medizinischen Versorgung anderer Erkrankungen, u.a. bei PatientInnen mit chronischen Beschwerden und aktiven Krebserkrankungen (Bernacki et al., 2021).

So konnten unter anderem Vorsorgeuntersuchungen nicht wahrgenommen und Diagnosen nur online gestellt werden (Bernacki et al., 2021). Auch geplante Operationen mussten verschoben werden (Bernacki et al., 2021).

Aus den oben genannten Maßnahmen resultierten außerdem wirtschaftliche Einbußen. Durch krankheitsbedingte Ausfälle und Schließungen nahm die Wirtschaftskraft ab und stieg die Arbeitslosigkeit, insbesondere in Entwicklungsländern (Xiang et al., 2021). Darüber hinaus potenzierten sich die Zahlen psychischer Gesundheitsprobleme durch die oben genannten Lockdown Maßnahmen mit Kontaktbeschränkungen und Schließungen von Schulen und sozialen Einrichtungen (Lei et al., 2020, Parola et al., 2020, Lee et al., 2021). Besonders davon betroffen waren Kinder und Jugendliche sowie Personen höherem Lebensalter und niedrigem sozioökonomischen Status (Lei et al., 2020, Shah et al., 2021).

1.1.2 Virustaxonomie

Bezüglich der Virus-Taxonomie lässt sich das SARS-CoV-2 Virus in die Familie der Coronaviren und die Linie B der Gattung der Betacoronaviren einteilen (Chan et al., 2020). Die Coronaviren sind in Alpha-, Beta-, Delta- und Epsilon-Subtypen gruppiert, dabei sind meistens nur die Alpha- und Beta-Subtypen auf Säugetiere übertragbar (Guo et al., 2020).

Bei einer Virusinfektion mit Coronaviren kommt es typischerweise zu einem Krankheitsbild mit mildem Verlauf (Guo et al., 2020). Ausnahmen bilden neben dem SARS-CoV-2 Virus die zuvor aufgetretenen Betacoronaviren *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 1* (SARS-CoV-1) und *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* (MERS-CoV), welche potenziell lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen können (Drosten et al., 2003, Zaki et al., 2012). Gemeinsamkeiten zu den Sequenzen der zuvor genannten Varianten bestehen bei dem neuartigen Coronavirus mit ca. 79% zu SARS-CoV-1 und mit ca. 50% zu MERS-CoV (Lu et al., 2020).

Mittels Sequenzierungen von SARS-CoV-2 Ribonukleinsäure (engl. *ribonucleic acid*, RNA) in bronchoalveolärer Lavage von infizierten PatientInnen konnten ForscherInnen eine Ähnlichkeit von 88% zu SARS Coronaviren mit natürlichem Reservoir in Fledermäusen feststellen (Lu et al., 2020). Die Ergebnisse legen nahe, dass es sich um eine Zoonose mit Ursprung in Fledermäusen handelt (Lu et al., 2020).

Da der erste positive Fall auf einem Fischmarkt in Wuhan (China) nachgewiesen wurde, ist diese Annahme jedoch nicht vollständig geklärt. Somit könnte für die Übertragung auf den Menschen ein möglicher Zwischenwirt verantwortlich sein (Lu et al., 2020). Trotz einer ursprünglich zoonotischen Übertragung ist eine Mensch-zu-Mensch Übertragung Ursache der exponentiell ansteigenden Infektionszahlen (Li et al., 2020).

1.1.3 Struktureller Aufbau SARS-CoV-2

Das neuartige Virus ist behüllt und verfügt über ein positives, einzelsträngiges Genom aus RNA mit 29.892 Basenpaaren (Zhu et al., 2020, Chan et al., 2020).

Dieses Genom besteht aus offenen Leserastern und weiteren Strukturgenen, welche für Spikeproteine, Membranglykoproteine, Hüllproteine, Nukleokapsidproteine und zusätzliche Proteine kodieren (Chan et al., 2020). Der strukturelle Aufbau des Virus ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Die Leserichtung erfolgt in 5'-3' Richtung und zeigt eine klassische Konfiguration eines Betacoronavirus (Zhu et al., 2020). Im Gegensatz zu anderen Betacoronaviren verfügt SARS-CoV-2 nicht über das Glykoprotein Hämagglutinin-Esterase in seiner Virushülle (Chan et al., 2020).

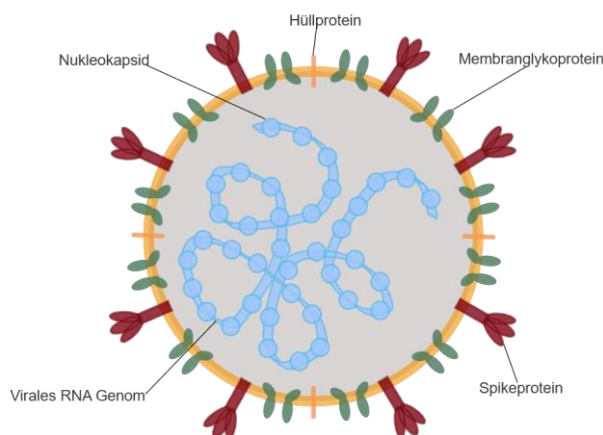


Abb. 2: Struktureller Aufbau von SARS-CoV-2

Schematische Darstellung der Struktur des Coronavirus SARS-CoV-2. In Anlehnung an die Abbildung sechs aus dem Review der Gruppe Kadam et al. (Kadam et al., 2021).

Besonders bedeutend für die Pathogenität des Virus ist das *Spikeprotein*, welches aus einer Ektodomäne, einer Transmembrandomäne und einem intrazellulären Teil besteht (Mittal et al., 2020). Die Ektodomäne lässt sich wiederum funktionell unterteilen in die S1 Untergruppe mit Rezeptor-Bindungsdomäne und die S2 Untergruppe für die Membran Fusion bei Infektion der Wirtszelle (Mittal et al., 2020). Mutationen in diesem Protein können zu einer höheren Virulenz und einer spezieübergreifenden Transmission führen (Mittal et al., 2020).

Als körpereigener Rezeptor für das *Spikeprotein* konnte das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (engl.: Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) definiert werden, welches in besonders hoher Dichte im sekretorischen Epithel der Bronchien exprimiert wird (Lukassen et al., 2020, Hoffmann et al., 2020). Ebenfalls wird der transmembranen Serinprotease 2 (engl.: transmembrane protease serine subtyp2, TMPRSS2) eine wichtige Bedeutung in der Aktivierung viraler *Spikeproteine* für die Fusion mit der Wirtszelle zugeschrieben (Hoffmann et al., 2020).

1.2 Virusvarianten

Charakteristisch für ein RNA Virus ist bei SARS-CoV-2 die Fehleranfälligkeit seiner RNA-abhängigen-RNA-Polymerase (engl.: *RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp) während der Replikation, welche zu einer hohen Rate an zufälligen Mutationen im viralen Genom führt (Lou et al., 2021).

Obwohl viele Mutationen schädlich für das Virus sind und sich nicht durchsetzen können, treten sporadisch günstige Mutationen auf. Die neu entstehenden Varianten zeigen eine erhöhte virale Fitness durch u.a. eine erhöhte Infektiosität und potenzielle Immunevasion (Lythgoe et al., 2021). Von erhöhtem wissenschaftlichem Interesse sind Mutationen im Rezeptorbindungsgen (engl.: *rezeptor binding gene*, RBG), welches für die Rezeptorbindungsdomäne des *Spikeproteins* kodiert. Aus den förderlichen Mutationen resultiert eine erhöhte Affinität zum ACE2 Rezeptor und neutralisierende Antikörper können schlechter an das Epitop binden (Starr et al., 2020).

Im Verlauf der Pandemie entwickelten sich aus der Ursprungsvariante verschiedene dominierende Varianten mit einer verbesserten viralen Fitness, welche vorherrschende Varianten verdrängen konnten.

Benannt sind die Varianten u.a. nach der *Phylogenetic assignment of named global outbreak* (PANGO) Nomenklatur (Rambaut et al., 2020). Diese setzt sich aus den Buchstaben A oder B für die zwei Ursprungslinien aus Wuhan (China) und einer darauffolgenden Nummerierung nach phylogenetischem Stammbaum zusammen (Rambaut et al., 2020).

Eine weitere verbreitete Nomenklatur stammt von der WHO. Diese richtet sich nach den Buchstaben im griechischen Alphabet (Alpha bis Omega) in der Reihenfolge des Zeitpunkts ihrer Erstklassifizierung (World Health Organization, 2022a). Im Folgenden werden beide Nomenklaturen als Referenz für die im Pandemiegeschehen und für diese Studie relevanten Virusvarianten herangezogen.

Ausgehend von der Ursprungsvariante in Wuhan (China) im Dezember 2019 wurde nach der ersten Corona-Welle im Herbst 2020 die Linie B.1.1.7 (Alpha) im vereinigten Königreich entdeckt. Diese verfügt über eine 43-90% höhere Reproduktionsrate als die Ursprungsrate und weist von 17 Mutationen acht Mutationen im *Spikeprotein* auf (Alpert et al., 2021, Davies et al., 2021).

Im Laufe der zweiten Corona-Welle entstand im Winter 2020 in Südafrika die Virusvariante B.1.351 (Beta) (Tegally et al., 2021). Diese Variante besteht aus acht Mutationen im *Spikeprotein*, von denen drei Substitutionen im RBG mit potenziell erhöhter Affinität zum ACE2 Rezeptor vorzufinden sind (Tegally et al., 2021).

Zudem wurde in Indien Ende 2020 die Variante B.1.617.2 (Delta) mit acht Mutationen im *Spikeprotein* gefunden, welche lange Zeit das Pandemiegeschehen in vielen Ländern bestimmte (Mlcochova et al., 2021). Die Ursachen dafür waren erneut eine erhöhte Affinität zum ACE2 Rezeptor und eine bessere Immunevasion vor neutralisierenden Antikörpern (Augusto et al., 2022, Cherian et al., 2021). Bereits immunisierte Personen schienen in ihrer Immunantwort deutlich weniger potent gegen die neue Virusvariante zu sein (Augusto et al., 2022).

Die fünfte dominierende Virusvariante B.1.1.529 (Omikron) fand ihren Ursprung im November 2021 abermals in Südafrika (Viana et al., 2022). Sie besitzt 26-32 Mutationen im Spikeprotein und führt zu einer hohen Reinfektions- und Transmissionsrate (Viana et al., 2022). Im Vergleich zu der zuvor dominierenden Variante Delta zeigen klinischen Studien, dass mit Omikron infizierte PatientInnen meist unter mildereren Symptomen litten oder ganz asymptomatisch blieben (Lewnard et al., 2022, Kim et al., 2022).

Die Virusvariante ist mit einem geringeren Risiko kritischer Krankheitsverläufen mit Hospitalisierung und beatmungspflichtiger intensivmedizinische Betreuung sowie einer geringeren Mortalität vergesellschaftet (Lewnard et al., 2022). Des Weiteren sind die infizierten Personen mit einem Altersdurchschnitt zwischen 20 und 39 Jahren häufig jünger als bei der Variante Delta (Lewnard et al., 2022).

Die WHO erstellte einen strukturierten und transparenten Überblick zu den aktuell vorherrschenden Virusvarianten (World Health Organization, 2022b). In den *Variants of concern* (VOC) werden die aktuell dominierenden Virusvarianten beschrieben, welche aufgrund ihrer erhöhten Übertragbarkeit, Virulenz, oder Reduktion medizinischer Interventionsmöglichkeiten für die Dynamik der Pandemie wichtig sind (World Health Organization, 2022b). Im November 2022 bezeichnete die WHO die Variante Omikron mit ihren neu entstehenden und gefährlichen Subvarianten als VOC (World Health Organization, 2022b). Eine weitere Kategorisierung sind die *Variants of interest* (VOI) (World Health Organization, 2022b). Diese sind von prognostischer Relevanz, da sie alle Virusvarianten enthalten, welche bekannte oder potentielle Immunevasion zeigen (World Health Organization, 2022b). Entsprechend können epidemiologische und geographische Cluster frühzeitig erkannt werden. Unter anderem werden hier die Varianten B.1.427 bzw. B.1.429 (Epsilon) oder P.2 (Zeta) subsummiert (World Health Organization, 2022b).

1.3 Klinische Manifestationen einer SARS-CoV-2 Infektion

In dem weiteren Verlauf der durch das SARS-CoV-2 Virus hervorgerufenen Pandemie kristallisierte sich die aerogene Übertragung über die Atemwege mittels kleiner respiratorischer Partikel, größer als 5-10 μm , als wichtigster Übertragungsweg heraus (Coleman et al., 2022, Kurver et al., 2022). Demnach wiesen Studien RNA Virus Partikel in der Umgebungsluft von infizierten PatientInnen nach (Kurver et al., 2022, Coleman et al., 2022). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Viruspartikel mehrere Tage auf Oberflächen verweilen und potenziell eine Kontaktinfektion via kontaminierte Gegenstände hervorrufen können (van Doremalen et al., 2020).

Auch wenn im Tierversuch eine Übertragung einer SARS-CoV-2 Infektion in kontaminierten Umgebung gezeigt werden konnte, spielt die Kontaktinfektion eine untergeordnete Rolle (Geng and Wang, 2023). Ebenfalls scheint eine Übertragung über die Konjunktiven der Augen zwar möglich, aber sehr unwahrscheinlich zu sein (Chen et al., 2021).

Überträger der Viruspartikel sind neben symptomatischen PatientInnen auch erkrankte Personen, die selbst keine Symptome zeigen (Johansson et al., 2021).

Betroffen von einer Infektion sind alle Altersgruppen in der Bevölkerung mit einem Altersschwerpunkt von 50 Jahren und älter (Wu and McGoogan, 2020). Kinder und Jugendliche machen nur einen geringen Anteil der hospitalisierten PatientInnen von unter 2% aus (Swann et al., 2020, Team, 2020). Weiterhin kann festgehalten werden, dass besonders ältere PatientInnen (>60 Jahre) männlichen Geschlechts mit Komorbiditäten an einem schweren Verlauf mit teils letalem Ausgang erkranken (Wu and McGoogan, 2020).

Zu den häufig mit schweren Verläufen assoziierte Komorbiditäten zählen die arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, maligne Erkrankungen, Lungenerkrankungen und neurologische Beschwerden (Rifino et al., 2021, Wu and McGoogan, 2020).

Die Inkubationszeit dauert im Schnitt ca. fünf Tage bis zum Auftreten erster Symptome (Li et al., 2020).

Jedoch ist aus der Kinetik des Virus ersichtlich, dass bereits am Tage der Infektion eine rapide Expansion der Viruslast einsetzt, an Tag sechs mit dem Beginn der Symptomatik ihren Höhepunkt erreicht und anschließend wieder abfällt (Jang et al., 2021). Betroffene sind deshalb insbesondere zu Beginn und im präklinischen Stadium hochinfektiös (Jang et al., 2021).

Die Symptombdauer beträgt bei milden und moderaten Verläufen im Durchschnitt elfeinhalb Tage (Lechien et al., 2020). Bei einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus sind primär die Atemwege befallen und die Mehrheit der PatientInnen erkrankt an einem milden Verlauf (Long et al., 2022). Klinischen Studien zufolge sind die am häufigsten auftretenden Symptome Fieber, Husten, Fatigue, Dyspnoe, Muskelschmerzen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (Chen et al., 2020, Long et al., 2022). Nichtsdestotrotz erleiden 15% der Infizierten einen schweren sowie 5% der Betroffenen einen kritischen Krankheitsverlauf (Long et al., 2022).

Die Mortalität der PatientInnen auf der Intensivstation ist im Verlauf des Pandemiegeschehens von 42% auf 20% gesunken (Long et al., 2022). Kinder und Jugendliche sind bei einer Infektion meistens nur mild oder moderat betroffen, klassische Symptome sind neben Fieber, Husten und Fatigue vermehrt gastrointestinale Beschwerden (Vosoughi et al., 2022). Nichtsdestotrotz infizieren sich 12% aller Heranwachsenden mit einer SARS-CoV-2 Infektion, von denen 37% stationär aufgenommen werden müssen bzw. einen schwereren Verlauf erleiden und 4% intensivpflichtig werden (Vosoughi et al., 2022).

Vielen hospitalisierten PatientInnen entwickeln bestimmte klinische Merkmale, welche gehäuft nach einer Infektion zu verzeichnen sind (Yu et al., 2020): In der Computertomographie der Lunge imponieren meist bilaterale Verschattungen mit Milchglas Trübung. Beim Blick auf die Laborwerte fällt unter anderem eine Erhöhung der Entzündungsparameter, wie z.B. C-reaktives Protein und Procalcitonin, auf. Des Weiteren kommt es zu einer erhöhten Anzahl von D-Dimer, woraus ein erhöhtes Risiko kardioembolischer Ereignisse resultiert.

Nach überstandener Infektion persistiert die Covid-spezifische Symptomatik bei einigen PatientInnen über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen hinweg.

Es ist möglich, dass sich die Beschwerden verschlimmern, oder sich neue Symptome manifestieren (Munblit et al., 2021, Ayoubkhani et al., 2021, Mahmud et al., 2021, Garrigues et al., 2020, Premraj et al., 2022). Im Fachjargon hat sich der Begriff „*Long COVID*“ etabliert, welcher das Phänomen bei PatientInnen beschreibt, die länger als vier Wochen nach überstandener Sars- CoV-2 Infektion an Beschwerden leiden (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2023, Venkatesan, 2021). Bestehen die Beschwerden länger als drei Monate, persistieren oder rezidivieren sie nach mehr als zwei Monaten, so wird die Bezeichnung „Post-COVID-Syndrom“ verwendet (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2023, Venkatesan, 2021).

Auffällig ist, dass die Hälfte aller hospitalisierten PatientInnen an *Long COVID* nach über einem Jahr und länger leidet (Munblit et al., 2021, Mahmud et al., 2021, Premraj et al., 2022). Die Betroffenen klagen besonders häufig über eine anhaltende Müdigkeit, was auch als chronisches Fatigue Syndrom bezeichnet wird (Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021, Premraj et al., 2022).

Darüber hinaus treten gehäuft Dyspnoe, Muskelschwäche und Schlafstörungen auf (Mahmud et al., 2021, Premraj et al., 2022, Munblit et al., 2021). Aber auch neurologische Symptome, wie Amnesie und Konzentrationsprobleme, sind möglich (Munblit et al., 2021, Mahmud et al., 2021).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Betroffene nach ihrer Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für Multiorganstörungen und letalen Ausgang haben (Ayoubkhani et al., 2021).

Risikofaktoren für die Entwicklung von *Long COVID* scheinen das weibliche Geschlecht, eine hohe respiratorische Belastung, Lethargie während der Infektion sowie eine lange Dauer der Symptomatik zu sein (Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021).

1.4 Beteiligung des zentralen Nervensystems

Obwohl es sich bei der SARS-CoV-2 Infektion primär um eine Erkrankung des oberen Respirationstrakts handelt, belegen viele Studien, dass es bei einer Infektion auch vermehrt zu neurologischen Symptomen kommen kann (Misra et al., 2021, Collantes et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021).

Ähnlich wie bei anderen viralen Infektionskrankheiten treten gehäuft unspezifische neurologische Symptome auf.

Zu den häufigsten Symptomen gehören Fatigue (ca. 32-42%), Myalgien (ca. 20%), Kopfschmerzen (ca. 10-15%) und Schwindel (ca. 7%) (D et al., 2021, Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021). Des Weiteren leiden PatientInnen vermehrt bei mildereren klinischen Verläufen an Anosmien und Aguesien (ca. 19-35%) (Vakili et al., 2021, Misra et al., 2021).

In Metaanalysen konnten bis zu 17 neurologische Diagnosen identifiziert werden, welche in einem Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion stehen (Misra et al., 2021, Collantes et al., 2021, D et al., 2021). Dazu zählen insbesondere der ischämische oder hämorrhagische Apoplex (ca. 2-4%), Sinusvenenthrombosen (ca. 1-3%), Enzephalitiden (ca. 1-3%) und Enzephalopathien (ca. 3-23,5%) (Misra et al., 2021, Collantes et al., 2021, D et al., 2021). Besonders häufig leiden PatientInnen bereits an zerebrovaskulären Komorbiditäten (Vakili et al., 2021, Misra et al., 2021).

Im stationären Bereich wurden neurologische Symptome hochfrequenter auf der Intensivstation verzeichnet (Nersesjan et al., 2021).

Des Weiteren illustrierten Studien, dass sich die Infektion auch auf das periphere Nervensystem (PNS) auswirken kann. Die PatientInnen entwickeln vermehrt ein *Guillain-Barré-Syndrom* (GBS) oder eine *Critical-illness-Polyneuropathie* (CIP), welche mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert sind (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021, Collantes et al., 2021).

Es gab jedoch auch andere Beobachtungen, dass durch SARS-CoV-2 bedingte neurologische Symptome nur bei einer unbedeutend geringen Anzahl an PatientInnen auftraten (Mattioli et al., 2021, Portela-Sánchez et al., 2021). Hierbei beschränkte die Studie von Mattioli et al. ihre Untersuchungen auf PatientInnen mit einem milden bis moderaten Krankheitsverlauf (Mattioli et al., 2021).

Betrachtet man die Inzidenz neurologischer Diagnosen bei hospitalisierten PatientInnen im Laufe des Pandemiegeschehens, so ist eine Halbierung dieser von der ersten bis zur dritten Welle zu beobachten (Beretta et al., 2023).

Trotz der Reduktion neurologischer Komplikationen konnte keine gleichsamer Reduktion respiratorischer Beschwerden während einer Infektion festgestellt werden (Beretta et al., 2023). Die Ergebnisse umfassen größtenteils PatientInnen vor der Entstehung der Virusvariante Omikron und deuten auf eine Abnahme von ZNS Affektionen unter den Virusvarianten Alpha und Delta hin (Beretta et al., 2023).

Im Rahmen der Omikron Welle konnte hingegen eine erhöhte Inzidenz von Enzephalitiden und Enzephalopathien sowie eine Verschlechterung neurologischer Komorbiditäten bei PatientInnen erfasst werden (Lu et al., 2023). Ebenfalls eruierte die Studie von Sahin et al. bei infizierten Kindern eine Zunahme neurologischer Symptome im Zusammenhang mit dem Auftreten der Virusvariante Omikron (Sahin et al., 2023). Obwohl es im Vergleich zu den vorherigen Varianten zu einer Abnahme respiratorischer und gastrointestinaler Symptome kam, entwickelten infizierte Kinder signifikant mehr Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen im Rahmen einer Infektion mit Omikron (Sahin et al., 2023).

Im Hinblick auf bildmorphologische Korrelate einer ZNS Affektion im Akutstadium beschrieb eine retrospektive Studie verdächtige intra-axiale Abnormalitäten mikrovaskulären Ursprungs sowie eine vermehrte Leukenzephalopathie bei hospitalisierten SARS-CoV-2 PatientInnen mittels bildgebender Verfahren (Klironomos et al., 2020). Insbesondere die Bereiche des *Corpus callosums*, der juxtakortikalen weißen Substanz und der zentralen Leitungsbahnen schienen betroffen zu sein (Klironomos et al., 2020). Trotz einiger Befunde ischämischer und hämorrhagischer Veränderungen imponierte die Gefäßperfusion unauffällig (Klironomos et al., 2020). Ferner ließ sich eine Kontrastverstärkung des Hirnparenchyms, der Hirnhäute, der Hirnnerven und der *Cauda equina* feststellen (Klironomos et al., 2020). Begründet wurden die erhobenen Auffälligkeiten mit einer durch das Virus hervorgerufenen Endotheliopathie und Mikrothrombosen (Klironomos et al., 2020).

Neuropathologische Untersuchungen von post-mortem Gehirnen verstorbener PatientInnen zeigten frische territoriale ischämische Läsionen und eine vermehrte Astrogliose (Matschke et al., 2020). Hauptsächlich im Hirnstamm und dem Kleinhirn fanden Matschke et al. aktivierte Mikroglia Zellen und zytotoxische T Lymphozyten (Matschke et al., 2020). Außerdem konnte eine verstärkte Astrogliose und Mikrogliose im *Bulbus olfactorius* sowie eine milde meningeale Infiltration mit zytotoxischen T Lymphozyten gefunden werden (Matschke et al., 2020). Obwohl in der Hälfte aller Verstorbenen SARS-CoV-2 RNA oder Proteine verstreut detektiert werden konnten, bestand kein Zusammenhang zwischen den neuropathologischen Veränderungen und der Viruslast (Matschke et al., 2020).

Im Rahmen des in 1.3 beschriebenen *Long COVIDs* manifestieren sich neurologische Beschwerden nicht nur in der Akutphase, sondern über das infektiöse Stadium hinaus. Betroffene leiden nach Wochen bis hin zu Monaten insbesondere an Fatigue (ca. 21-37%) und kognitiven Funktionsstörungen (ca. 9-22%) (Alkodaymi et al., 2022, Premraj et al., 2022, Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021). Ebenso können unspezifische neurologische Symptome wie Myalgien (ca. 17%), Kopfschmerzen (ca. 3-15%), Anosmien und Dysguesien (ca. 10-12%) über längere Zeit persistieren (Alkodaymi et al., 2022, Premraj et al., 2022, Mahmud et al., 2021). Nicht hospitalisierte PatientInnen scheinen häufiger als hospitalisierte PatientInnen an einem *Long COVID* zu erkranken (Premraj et al., 2022).

Zum Teil aggravieren andauernde Müdigkeit sowie Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeiten nach über sechs Monaten der überstandenen Infektion (Premraj et al., 2022, Alkodaymi et al., 2022).

Hinsichtlich der Virusvarianten entwickeln PatientInnen mit der Wildtyp Variante und der Virusvariante Alpha ungefähr gleich oft *Long COVID* mit den typischen Beschwerden der Kurzatmigkeit und der Fatigue (Spinicci et al., 2022). Neurologische Symptome, wie Myalgien und kognitive Funktionsstörungen, scheinen jedoch vermehrt bei der Variante Alpha aufzutreten (10% vs. 4% und 16% vs. 10%) (Spinicci et al., 2022). Nichtsdestotrotz leiden PatientInnen mit der Variante Alpha im Vergleich zu der Virusursprungsvariante weniger an Anosmien oder Aguesien (2% vs. 12%) (Spinicci et al., 2022). In einer anderen Studie konnte im Vergleich mit *Long COVID* PatientInnen mit der Virusvariante Delta eine ähnliche Ausprägung neurologischer Symptome wie bei der Virusvariante Alpha festgestellt werden (Canas et al., 2023). Ferner litten PatientInnen mit der Virusursprungsvariante unter weniger neurologischen Beschwerden (Canas et al., 2023).

Das klinische Erscheinungsbild einer akuten SARS-CoV-2 Infektion bzw. eines post-infektiösen *Long COVIDs* ist heterogen, viele Studien belegen eine hohe Prävalenz neurologischer Symptome und Erkrankungen. Diesbezüglich können die Ursachen einer ZNS Affektion bei einer SARS-CoV-2 Infektion vielfältig sein. Es existieren verschiedene Erklärungssätze darüber, wie eine Neuroinvasion durch das SARS-CoV-2 Virus möglich sein kann.

Eine Theorie besagt, dass das Virus über eine transneuronale retrograde Dissemination über den *Nervus olfactorius* den Hirnstamm und das Gehirn erreicht (Dubé et al., 2018). Dabei kommt es zu einer transienten olfaktorischen Dysfunktion (Ye et al., 2021). Wie bereits in Kapitel 1.1.3 beschrieben, scheint der ACE2 Rezeptor der körpereigene Rezeptor für das Virus zu sein und somit den Eintritt in die Zellen zu ermöglichen (Hoffmann et al., 2020, Lukassen et al., 2020). Im Mausmodell konnte belegt werden, dass der ACE2 Rezeptor besonders hoch in nicht-neuroepithelialen Zellen des olfaktorischen Epithels und der darunter liegenden *Lamina propria* exprimiert wird (Ye et al., 2021).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine SARS-CoV-2 Infektion die Struktur und Integrität des olfaktorischen Epithels durch getriggerte Apoptose und Immunzellinfiltration zerstört und dadurch zu einer Hyp- bzw. Anosmie führen kann (Ye et al., 2021). Zusätzlich konnte eine robuste virale RNA-Replikation mit direkter antiviraler IFN-Antwort im olfaktorischen Epithel festgestellt werden (Ye et al., 2021).

Der *Nervus olfactorius* ermöglicht eine direkte Verbindung zum ZNS. Dabei projiziert jedes Neuron eines olfaktorischen Rezeptors über die *Lamina cribrosa* auf den *Bulbus olfactorius* zum Gehirn (van Riel et al., 2015). Bereits über andere Viren, wie z.B. die Influenza und Herpes Viren, ist bekannt, dass diese über den *Nervus olfactorius* zu einer Neuroinvasion führen können (van Riel et al., 2015). Somit liegt nahe, dass auch SARS-CoV-2 über einen möglichen transaxonalen, retrograden Transport das ZNS infiltrieren kann (van Riel et al., 2015).

Im Tierversuch konnte nach intranasaler Infektion mit verschiedenen SARS-CoV-2 Virusvarianten eine direkte ZNS Invasion über den *Bulbus olfactorius* auf Neurone in basale Anteile des Gehirns und des Rückenmarks festgestellt werden (Seehusen et al., 2022). Ebenfalls ließen sich eine Mikrogliose mit vermehrter Apoptose von T Lymphozyten, Makrophagen und Endothelzellen ohne einen Untergang der Neurone erkennen (Seehusen et al., 2022). Davon abzugrenzen waren die Befunde einer Infektion mit der Virusvariante Omikron, bei der keine nennenswerten Veränderungen im ZNS der Mäuse festgestellt werden konnten (Seehusen et al., 2022)

Eine weitere Möglichkeit der Neuroinvasion stellt eine hämatogene Streuung des Virus dar.

In der Studie von Zhang et al. gelang es im Mausmodell, Virus RNA in der Gefäßwand, dem perivaskulären Raum und in mikrovaskulären Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke nachzuweisen (Zhang et al., 2021). Außerdem konnte eine erhöhte Gefäßpermeabilität und eine beschädigte Basalmembran festgestellt werden, ohne dass die *tight junctions* zwischen den Zellen zerstört wurden (Zhang et al., 2021). Das Protein Metalloproteinase 9 schien überexprimiert zu sein und ist für die Degeneration der extrazellulären Matrix verantwortlich (Zhang et al., 2021).

Darüber hinaus könnten indirekte Mechanismen für die zentrale Affektion des Virus ursächlich sein. Es wird vermutet, dass durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 inflammatorische Mediatoren im Körper freigesetzt werden, die wiederum die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (Pilotto et al., 2021).

Ebenfalls werden Astrozyten und Gliazellen durch das Virus aktiviert und führen zu einer Neuroinflammation mit daraus resultierender neurodegenerativer Enzephalitis (Pilotto et al., 2021).

In mehreren Fallstudien konnte Virus-RNA im zerebrospinalen Fluid (ZSF) nachgewiesen werden (Domingues et al., 2020, Borsche et al., 2021, Vizslayová et al., 2021). Der Nachweis gelang insbesondere bei PatientInnen mit initial mildem Verlauf, welche ein *Long COVID* mit neurologischen Beschwerden entwickelten (Nersesjan et al., 2021, Borsche et al., 2021). Bei der Untersuchung des ZSF von an SARS-CoV-2 erkrankten PatientInnen mit einer diagnostizierten Enzephalitis imponierten erhöhte neuroinflammatorische Marker sowie Zeichen einer Gliazellen Aktivierung (Pilotto et al., 2021). Dies könnten Anzeichen für ein durch das Virus hervorgerufenen Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl.: *cytokin release syndrome*) sein (Pilotto et al., 2021). Ferner konnte der Biomarker *Neurofilament light chain* im ZSF detektiert werden: ein axonales Strukturprotein, welches bei Neurodegeneration freigesetzt wird (Pilotto et al., 2021).

Zum jetzigen Zeitpunkt beschäftigen sich viele Forschungsprojekte mit einer potentiellen Neuroinvasion und dem Nachweis der Virus-RNA im ZNS. Dabei belegen zahlreiche klinischen Studien neurologische Symptome durch eine SARS-CoV-2 Infektion. Nichtsdestotrotz existieren nur wenig Daten zu objektiven und standardisierten Messungen der Nervenbahnen.

Eine bereits durchgeführte Fallstudie der Universitätsklinik Düsseldorf zeigte mittels elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden feststellbare Auffälligkeiten bei vier an SARS-CoV-2 infizierten ProbandInnen ohne neurologische Vorerkrankungen, welche auf eine Neuroinvasion und einen Befall des Hirnstammes hindeuten (Groiss et al., 2020). In der Elektroenzephalographie (EEG) präsentierte sich eine diffuse Verlangsamung dreier ProbandInnen (Groiss et al., 2020). Bei zwei PatientInnen fiel eine verlängerte motorische Latenzzeit in den motorisch evozierten Potentialen (engl.: *motor evoked potentials*, MEP) auf und es wurde eine verzögerte Latenz im Blinkreflex festgestellt (Groiss et al., 2020). In den peripheren Nervenmessungen wiesen alle vier ProbandInnen Anzeichen einer Polyneuropathie bzw. einer Affektion des *Plexus brachialis* auf (Groiss et al., 2020). Mittels Messungen des sympathischen Hautreflexes (engl.: *sympathetic skin reflex*, SSR) zeigte sich bei allen PatientInnen eine verzögerte Latenz bzw. reduzierte Signalamplitude und damit eine mögliche Affektionen ihres autonomen Nervensystems (Groiss et al., 2020). Nichtsdestotrotz umfasst die Fallstudie nur exemplarisch vier ProbandInnen, weshalb die Ergebnisse nicht generalisiert werden können.

Des Weiteren wurde in einer 1760 PatientInnen umfassenden Kohortenstudie von Rifino et al. eine Elektromyographie (EMG) und eine Elektroneurographie (ENG) bei neurologisch auffälligen Personen durchgeführt (Rifino et al., 2021). Mittels der Messungen konnte bei 16 PatientInnen ein GBS und bei neun PatientInnen eine CIP diagnostiziert werden (Rifino et al., 2021). Additional dazu wurde der Blinkreflex bei 13 betroffenen PatientInnen untersucht und imponierte bei allen auffällig mit Verdacht auf ein demyelinisierendes Geschehen (Rifino et al., 2021).

Im Hinblick auf subklinische Auffälligkeiten verglichen Coşkun et al. eine Kohorte von 30 *Long COVID* PatientInnen ohne neurologische Beschwerden mit 30 gesunden ProbandInnen im Blinkreflex (Coşkun et al., 2022). Hierbei konstatierten sie bei 40% der infizierten PatientInnen eine Verlängerung der Latenzen im Blinkreflex, wohingegen nur 3,33% der gesunden ProbandInnen in der Untersuchung auffällig waren (Coşkun et al., 2022). Im Gegensatz dazu zeigten die Erhebungen von Cosentino et al. bei 16 SARS-CoV-2 PatientInnen, die an einer Hyposmie bzw. Anosmie litten, einen größtenteils unauffälligen Blinkreflex (Cosentino et al., 2022).

Die Gruppe von Koskderelioglu et al. befandete bei zwölf von 76 SARS-CoV-2 PatientInnen in den visuell evozierten Potentialen eine subklinische Auffälligkeit mit verlängerter P100 Latenz nach viereinhalb Monaten (Koskderelioglu et al., 2022).

In der ENG und der EMG unterschieden sich die ProbandInnen nicht von der Kontrollgruppe mit 44 ProbandInnen, wohingegen PatientInnen mit einer Pneumonie eine verlängerte Leitungsgeschwindigkeit und Latenzzeit der F-Welle sowie eine verringerte Amplitude sensorischer und motorischer Nerven aufwiesen (Koskderelioglu et al., 2022).

Es existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine longitudinalen Studien, welche elektrophysiologische Daten zu verschiedenen Zeitpunkten auswerten und vergleichen. Aufgrund dessen soll diese Studie die ZNS Affektionen der ProbandInnen über das infektiöse Stadium hinaus mittels der EPU beurteilen und demzufolge eine mögliche Dynamik abbilden.

1.5 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die neurologische Untersuchung und die standardisierte elektrophysiologische Messung zentraler Affektionen von an SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen.

Im Mittelpunkt steht der Vergleich neurologischer Symptome im infektiösen und post-infektiösen Stadium. Des Weiteren sollen die einzelnen Virusvarianten hinsichtlich der klinische Ausprägung neurologischer Beschwerden verglichen werden.

In einer Kohorte von 184 hospitalisierten ProbandInnen mit gesicherter Infektion und ohne bestehende neurologische Vorerkrankungen sollen zum Zeitpunkt der akuten Infektion und nach der Rekonvaleszenzzeit nach drei Monaten folgende Aspekte beleuchtet werden:

- I. Das Ausmaß und die Prävalenz neurologischer Symptome mittels standardisierter klinischer Scores
- II. Das Ausmaß und die Prävalenz von ZNS Affektionen mittels elektrophysiologischer Messungen
- III. Der Zusammenhang zwischen den ZNS Affektionen und den Befunden in der EPU

- IV. Die Entwicklung von ZNS Affektionen nach Abschluss der Rekonvaleszenzzeit
- V. Eine Gegenüberstellung der elektrophysiologischen Befunde in Bezug auf die Virusvarianten

Die globale Bedeutung der Corona-Pandemie unterstreicht die Bedeutsamkeit klinischer Studien zu SARS-CoV-2. Überdies konstatieren zahlreiche klinischen Studien neben klassischen Infektionszeichen vermehrt neurologische Symptome im Zusammenhang mit einer Erkrankung (Misra et al., 2021, Collantes et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021) .

Die vorliegende Arbeit soll weitere Anhaltspunkte einer neurologischen Beteiligung während und nach einer SARS-CoV-2 Infektion liefern, um kritisch kranke PatientInnen besser zu identifizieren und die Entwicklung von Langzeitfolgen beurteilen zu können.

Mittels standardisierter elektrophysiologischer Messverfahren sollen objektive und vergleichbare Ergebnisse generiert werden, um eine Aussage über einen möglichen Neurotropismus machen zu können. Aufgrund der begrenzten Studienlänge zu elektrophysiologischen Befunden im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion ist diese Studie explorativer Natur.

Begründet in dem rasanten Auftreten neuer Virusvarianten mit veränderter Virulenz und Symptomausprägung ist es wichtig, die elektrophysiologischen Befunde der Ursprungsvariante mit den Virusvarianten Alpha, Delta und Omikron zu vergleichen. In vorherigen Studien zeichnet sich ein heterogenes Bild der neurogenen Pathogenität einzelner Virusvarianten im akuten und post-infektiösen Stadium ab (Beretta et al., 2023, Sahin et al., 2023, Spinicci et al., 2022, Canas et al., 2023). Diese Arbeit zielt darauf ab, Unterschiede in der klinisch-neurologischen Ausprägung der Virusvarianten mittels EPU aufzuzeigen.

Die Ergebnisse sind Teil der *PROGNOSE* Studie (Akronym: engl.: *electrophysiological readouts of general neurological function in Corona virus disease 19 study*). In der *PROGNOSE* Studie wurden stationäre PatientInnen auf neurologische, elektrophysiologische und neuropsychologische Manifestationen einer SARS-CoV-2 Infektion im infektiösen und post-infektiösen Stadium über ein Jahr hinweg untersucht.

Neben dieser Arbeit basieren sechs weitere Dissertationsarbeiten mit unterschiedlichem Fokus auf den Ergebnissen der *PROGNOSE* Studie.

Die Doktorandin Patricia Conrads bezieht sich in ihrer Arbeit ebenfalls mittels der Befunde in der EPU auf die Prävalenz von ZNS Affektionen im Rahmen von SARS-CoV-2. Ihr Fokus liegt jedoch ausschließlich auf der akuten Infektionsphase und insbesondere darauf, mittels der gemessenen ZNS Auffälligkeiten Rückschlüsse auf die Überlebensrate der PatientInnen ziehen zu können.

Analog zu der Dissertationsarbeit von Patricia Conrads thematisiert die Doktorandin Isabel Slink in ihrer Arbeit neben der Prävalenz von PNS Affektionen den Zusammenhang zwischen PNS Affektionen und der Überlebensrate der PatientInnen in der akuten Erkrankungsphase.

Bezüglich der Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion auf das PNS analysiert die Doktorandin Kim Stramm die Ergebnisse der EPU und der neurologischen Untersuchung im gleichen Zeitraum wie in dieser Arbeit. Dafür bedient sie sich der ENG und der Messung des sympathischen Hautreflexes.

Des Weiteren sind die neuropsychologischen Auffälligkeiten im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion Thema dreier weiterer Dissertationsarbeiten.

Zum einen untersucht die Doktorandin Lana Vetterkind die Ergebnisse des *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und des *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) bei hospitalisierten PatientInnen. Ein Schwerpunkt ihrer Arbeit liegt darauf, die Relevanz von Affektionen des ZNS bzw. PNS für den kognitiven Status zu ermitteln. Dafür vergleicht sie die neuropsychologischen Ergebnisse von elektrophysiologisch auffälligen mit unauffälligen PatientInnen.

Zum anderen vergleichen die Dissertationsarbeiten von den Doktorandinnen Ann-Kathrin Telke und Carolina Bandlow die kognitiven Defizite der PatientInnen mittels MoCA und SDMT zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Sie unterscheiden sich darin, dass Ann-Kathrin Telke die neuropsychologischen Befunde nach drei Monaten analysiert und einordnet, wohingegen Carolina Bandlow sich auf die Ergebnisse nach neun bis zwölf Monaten konzentriert.

2 Material und Methoden

Für diese Studie geeignete ProbandInnen mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion wurden während der stationären Aufnahme sowie ambulant nach drei Monaten untersucht. Für eine umfassende neurologische Beurteilung erfolgte eine neurologische Untersuchung und Auswertung mittels klinisch erprobter Skalen. Die neuropsychologische Untersuchung ermöglichte anhand von systematischen Tests die Überprüfung kognitiver Defizite. Die zentralen Nervenbahnen wurden mittels elektrophysiologischer Messverfahren untersucht.

2.1 Beschreibung des PatientInnenkollektivs

In die klinische Datenerhebung mit einbezogen wurden PatientInnen ≥ 18 Jahre unabhängig vom Geschlecht mit stationärem Aufenthalt in der Universitätsklinik Düsseldorf und gesicherter SARS-CoV-2 Infektion im Zeitraum von Mai 2020 bis März 2022. Die ProbandInnen wurden stationsübergreifend mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung rekrutiert. Dabei wurden sogenannte asymptomatische PatientInnen ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren außerdem eine bestehende oder neu diagnostizierte neurologische Vorerkrankung und eine bestehende Schwangerschaft. Bei neurologischen Erkrankungen, die nur bestimmte Untersuchungsverfahren beeinflussen (z.B. Demenz bei neuropsychologischen Testverfahren) wurden die PatientInnen für alle anderen davon nicht beeinträchtigten Untersuchungen eingeschlossen.

Voraussetzung für die Teilnahme an der *PROGNOSE* Studie waren die oben genannte Infektion mit gesicherter PCR Probe (Polymerase-Kettenreaktion, engl.: *polymerase chain reaction*) zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie eine ausführliche Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung seitens der ProbandInnen. Zur Diagnosesicherung führte das medizinische Personal der Universitätsklinik Düsseldorf bei PatientInnen einen wiederholten Nasopharyngeal-Abstrich durch. Die Auswertung der Probe erfolgte durch das Labor des Instituts für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene. Dabei handelt es sich um ein klinisch etabliertes Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität, um eine SARS-CoV-2 Infektion feststellen zu können (Safiabadi Tali et al., 2021).

Für die Durchführung dieser Untersuchungsmethode wird eine Lyse der Probe und eine Extraktion der viralen RNA durchgeführt (Safiabadi Tali et al., 2021). Die gewonnene RNA wird einem Probengemisch in dem Thermozykler zugegeben (Safiabadi Tali et al., 2021). Mittels repetitiver Zyklen von RNA Denaturierung, *Annealing* und Extension kann die vorliegende virale RNA amplifiziert und maschinell analysiert werden (Safiabadi Tali et al., 2021). Zusätzlich wurde die Probe in das Institut für Virologie geschickt, um die jeweilige Virusvariante zu bestimmen.

Falls PatientInnen nicht über eine ausreichende Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit verfügten, z.B. aufgrund starker Sedierung, wurden die Angehörigen in die Entscheidung zur Teilnahme mit einbezogen. Die PatientInnen hatten nach Widererlangen ihrer Einwilligungsfähigkeit die Möglichkeit, die von den Angehörigen vorläufig gegebene Einwilligung zurückzuziehen.

Die Erstuntersuchung fand während des stationären Aufenthaltes im PatientInnenzimmer unter aerogenen Isolationsbedingungen statt. Je nach zugestimmter Ausführlichkeit der angedachten Untersuchungsbatterie und je nach Gesundheitszustand der PatientIn dauerte die Untersuchung ein bis vier Stunden. Die neurologischen, neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen wurden von geschultem Personal der neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf ausgeführt. Alle ProbandInnen wurden drei Monate nach ihrer Entlassung für eine mögliche Nachuntersuchung (engl.: *follow up*, FU) unter ambulanten Bedingungen kontaktiert. Alternativ boten wir den ProbandInnen eine videobasierte Untersuchung oder ein ausführliches telefonisches Interview an

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und die Einwilligung zur Erstuntersuchung verpflichtete nicht zur Teilnahme an dem darauffolgenden FU.

Die Partizipation an der Studie hatte keine Auswirkungen auf die klinische Behandlung der ProbandInnen. Diese erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchungen die bestmögliche medizinische Versorgung. Die nach der Durchführung gewonnenen Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Unverschlüsselte personenbezogene Daten, die im Rahmen der Einwilligungserklärung erhoben wurden, wurden separat von den pseudonymisierten Untersuchungsbefunden im Archiv aufbewahrt. Die im Rahmen der Untersuchung gewonnenen Daten und Ergebnisse wurden pseudonymisiert in elektronischer Form gespeichert.

Um die Untersuchungsbefunde den persönlichen Daten zuordnen zu können, befand sich der Datenschlüssel getrennt von diesen auf einem anderen Computer. Gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungspflicht werden die Daten für zehn Jahre gespeichert und anschließend vernichtet.

2.3 Neurologisch klinische Untersuchung

Aufgrund mangelnder SARS-CoV-2 spezifischer Skalen zur Beurteilung neurologischer Symptome basierte die klinische Auswertung auf bestehenden Skalen zur Messung der vorliegenden Beeinträchtigungen: *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), *Modified Rankin Scale* (MRS), *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability score* (INCAT disability score), *Barthel Index*, *4AT*, *World health organization clinical progression scale* (WHO score) sowie der *Glasgow coma scale* (GCS) (Mahoney and Barthel, 1965, Kurtzke, 1983, van Swieten et al., 1988, Hughes et al., 2001, Bellelli et al., 2014, Teasdale and Jennett, 1974, WHO Working Group, 2020).

Für die Auswertung der neurologischen körperlichen Untersuchung wurde die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) verwendet, welche bei ursprünglich Multiple-Sklerose-PatientInnen mittels funktionaler Systeme eine Beurteilung des Behinderungsgrades durch die Erkrankung ermöglicht (Kurtzke, 1983).

Die EDSS ist folgendermaßen aufgebaut (Kurtzke, 1983): Die oben genannte Skala setzt sich aus der Verrechnung verschiedener funktioneller Systeme (FSS, engl.: *Functional System Scores*) zusammen und kann insgesamt einen Punktwert von null (keine Funktionseinschränkungen) bis zehn (Tod) erreichen. Zu den funktionellen Systemen gehören die Pyramidenbahn, das Kleinhirn, der Hirnstamm, die Sensorik, der Gastrointestinaltrakt, der Visus, die zerebrale Funktion und die Mobilität. Innerhalb der einzelnen Systeme erfolgt die Bewertung auf einer Skala von null bis fünf bzw. sechs. Je höher der Punktwert, desto größer ist die Beeinträchtigung eines funktionellen Systems. Die **Tabelle 1** fasst die Punktwerte der EDSS zusammen.

Skala	Beschreibung
0	Unauffälliger neurologischer Befund
1-2	Minimal abnormaler neurologischer Befund ohne eingeschränkte Funktion
3-4	Milde funktionellen Einschränkung, Beeinträchtigung nur bei sehr anspruchsvollen Aufgaben, unbeeinträchtigtes Gangbild
5-6	Funktionelle Einschränkungen in verschiedenen Systemen, Beeinträchtigung in alltägliche Aufgaben, mobil für kurze Strecken
7-9	Schwere funktionelle Einschränkungen in verschiedenen Systemen, starke Mobilitätseinschränkung bis zur Bettlägerigkeit
10	Tod durch die Erkrankung

Tabelle 1: Punktwerte der EDSS

Zusammenfassung der Punktwerte der EDSS (engl.: *Expanded Disability Status Scale*) und ihre Bedeutung. Das Gesamtergebnis setzt sich aus den Befunden der funktionalen Systeme zusammen. Die Tabelle basiert auf Daten von Kurtzke (Kurtzke, 1983).

Da in der Studie die funktionellen Systeme des Visus und des Gastrointestinaltraktes nicht ausreichend eruiert werden konnten, wurden diese in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei der MRS handelt es sich um ein anerkanntes und weit verbreitetes Messverfahren klinischer Folgeerscheinungen bzw. Handicaps bei PatientInnen nach einem Apoplex (van Swieten et al., 1988). Dabei werden neurologische Einschränkungen anhand einer Skala von null bis fünf bewertet (van Swieten et al., 1988). Der Grad null bedeutet, dass keine Beschwerden bestehen, bei Grad fünf ist die/der Betroffene hochgradig eingeschränkt, bettlägerig, inkontinent und durchgehend pflegebedürftig (van Swieten et al., 1988). In unserer Studie bewerteten wir die durch SARS-COV-2 aufgetretenen Symptome anhand der MRS.

Mittels dem INCAT *disability score* aus der Forschung zu inflammatorischen Polyneuropathien können Behinderungsgrade in der Beweglichkeit der oberen und unteren Extremitäten klassifiziert werden (Hughes et al., 2001). Bewertet werden alltägliche Tätigkeiten wie z.B. Laufen, Haare kämmen oder mit dem Messer und der Gabel essen (Hughes et al., 2001). Die Einteilung bezieht sich hierbei separat auf die Einschränkungen von Armen und Beinen von Grad null ohne erkennbare Symptome, bis Grad sechs der vollständigen Unfähigkeit, die jeweiligen Extremitäten zu verwenden (Hughes et al., 2001).

Ferner basiert der neurologische Befund auf der klinischen Evaluation mittels Barthel Index, einem klinischen Messverfahren zur Beurteilung grundlegender Alltagsfunktionen in zehn verschiedenen Tätigkeitsbereichen (Mahoney and Barthel, 1965). Die Bereiche umfassen Essen, Baden, An- und Auskleiden, Körperpflege, Stuhl- und Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Bett- bzw. Stuhltransfer, Mobilität (>50m Gehen) und Treppensteigen (Mahoney and Barthel, 1965). Eingeschätzt werden die Tätigkeitsbereiche mit Punkten von null bis zehn bzw. null bis 15 in Fünferschritten (Mahoney and Barthel, 1965). Bei null Punkten bestehen keine Einschränkungen, bei einer Punktzahl von zehn bzw. 15 ist von einer starken Einschränkung im jeweiligen Tätigkeitsbereich auszugehen (Mahoney and Barthel, 1965).

Zur Beurteilung eines Delirs wurde der 4AT verwendet, ein schnelles Testinstrument bestehend aus den vier Kategorien Wachheit, Orientierung, Aufmerksamkeit und aktueller/fluktuierender Symptomatik (Bellelli et al., 2014). Die Kategorien werden bei einem unauffälligen Befund mit null Punkten bewertet, bei einem pathologischen Befund können je nach Kategorie bis zu vier Punkte vergeben werden (Bellelli et al., 2014). Summiert deutet ein Ergebnis von vier Punkten oder mehr auf ein Delir hin, eine Punktzahl zwischen ein und vier Punkten entspricht einer kognitiven Beeinträchtigung (Bellelli et al., 2014).

Eine weitere Evaluation des klinischen Zustandes der PatientInnen wurde virusspezifisch mittels dem *WHO score* vorgenommen, welcher als Skala zur studienübergreifenden Beurteilung des Krankheitszustandes und klinischen Verlaufes von an SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen generiert wurde (WHO Working Group, 2020).

Die Skala von null bis zehn unterscheidet zwischen nicht infizierten PatientInnen, PatientInnen in der ambulanten Versorgung, hospitalisierten PatientInnen und Todesfällen an SARS-CoV-2 (WHO Working Group, 2020). Die ambulanten Krankheitsverläufe werden anhand des Schweregrades von eins bis drei Punkten bewertet (WHO Working Group, 2020). Im klinischen Bereich erfolgt die Einteilung anhand der Schwere der Infektion und der notwendigen Beatmungsform zwischen vier und neun Punkten (WHO Working Group, 2020). Nicht infizierte PatientInnen werden mit null Punkten und verstorbene PatientInnen mit zehn Punkten eingruppiert (WHO Working Group, 2020). Da sich diese Kohorte auf PatientInnen im stationären Bereich beschränkt, wurden in der Erstuntersuchung Punkte von vier aufwärts vergeben.

Die Untersuchungsbatterie wurde durch die *Glasgow coma scale* (GCS) komplettiert, welche zur Bewertung der Vigilanz der ProbandInnen bei Aufnahme hinzugezogen wurde (Teasdale and Jennett, 1974). Es handelt sich um ein klinisch etabliertes Verfahren zur Beurteilung der Vigilanz nach einem Schädel-Hirn-Trauma (Teasdale and Jennett, 1974). Das Verhalten der PatientInnen wird hierbei nach dem Öffnen der Augen, der besten verbalen und motorischen Reaktion bewertet (Teasdale and Jennett, 1974). Je nach Fähigkeit werden Punkte von eins bis vier bzw. fünf bzw. sechs vergeben (Teasdale and Jennett, 1974). Je höher die Gesamtpunktzahl, desto geringfügiger ist die Bewusstseinsbeeinträchtigung (Teasdale and Jennett, 1974). Bei einem Ergebnis von 13 bis 15 Punkten ist keine Vigilanzminderung feststellbar, bei neun bis zwölf Punkten ist von einer leichten Vigilanzminderung auszugehen und bei drei bis acht Punkten ist der/die PatientIn stark Vigilanz gemindert und komatös (Teasdale and Jennett, 1974).

Um das klinische Bild zu vervollständigen, wurden außerdem Blutproben der PatientInnen kurz nach der Aufnahme analysiert und folgende Parameter verglichen: C-reaktives Protein, Harnstoff, Lymphozyten, Troponin, Procalcitonin, Laktat-Dehydrogenase, Ferritin und D-Dimere.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Ergänzend zu der ausführlichen neurologischen Untersuchung durchliefen die ProbandInnen zwei neuropsychologische Testverfahren zur Evaluation ihrer kognitiven Fähigkeiten. Da diese nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind, werden die Verfahren im Folgenden nur kurz skizziert.

Bei dem *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) handelt es sich um ein Screeningverfahren zur Beurteilung milder kognitiver Einbußen (Thomann et al., 2018, Nasreddine et al., 2005). In kurzen Aufgabenformaten können in 10-15 Minuten verschiedene kognitive Domänen geprüft werden und schlussendlich wird die Gesamtpunktzahl unter Berücksichtigung der Bildung sowie des Alters des/der ProbandIn anhand von Normwerten eingeordnet (Thomann et al., 2018, Nasreddine et al., 2005).

Zusätzlich dazu kam die mündliche Version des *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) zur Einstufung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der PatientInnen zum Einsatz (Smith, 1973, Rao et al., 2017). Hierbei ordnet der/die ProbandIn innerhalb von 90 Sekunden Zahlen den passenden Symbolen zu und erhält am Ende ein alters- und bildungsnormiertes Gesamtergebnis mittels Z-Score (Smith, 1973, Scherer et al., 2004). Dieses Untersuchungsverfahren konnte im Gegensatz zu dem MoCA auch bei bestehender Sprachbarriere durchgeführt und gewertet werden.

Weiterführend erhielten die ProbandInnen Fragebögen, welche Bereiche der aktuellen gesundheitlichen Verfassung, Fatigue Symptomatik und Tagesschläfrigkeit, Depressionen und Selbstwirksamkeit abfragen. Eine genauere Erläuterung dieser Fragebögen ist nicht Teil der Arbeit.

In der FU Untersuchung wurden oben genannte Testverfahren wiederholt und durch weitere neuropsychologische Methoden erweitert.

2.5 Elektrophysiologische Untersuchung

Zur standardisierten und objektiven Untersuchung der vom ZNS ausgehenden sensibel afferenten und motorisch efferenten Bahnen wurden elektrophysiologische Untersuchungstechniken zur Bestimmung der somatosensorisch evozierten Potentiale (engl.: *somatosensory evoked potentials*, SSEP) und motorisch evozierten Potentiale (engl.: *motor evoked potentials*, MEP) verwendet. Zur Beurteilung des fünften Hirnnervens *Nervus trigeminus*, des siebten Hirnnervens *Nervus facialis* und insbesondere der Funktion des Hirnstammes wurde der sensomotorischen Blinkreflexes (engl.: *blink reflex*, BR) herangezogen (Vogel and Aroyo, 2018). Die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) soll im Folgenden näher erläutert werden.

Somatosensorisch evozierte Potentiale:

Die Messungen beruhen darauf, dass durch eine Stimulation peripherer Rezeptoren mittels monophasischer Rechteckimpulse ein bestimmter Nerv überschwellig erregt wird (Vogel and Aroyo, 2018). Anschließend wird das Signal über afferente Nervenfasern an den postmotorischen Kortex weitergeleitet und über subkortikale Nadelableitungen am Kopf und an anderen Stellen abgeleitet (Vogel and Aroyo, 2018). Mit Hilfe elektronischer Mittelungen können hochamplitudige Hintergrundaktivitäten herausgerechnet werden (Vogel and Aroyo, 2018).

Durchgeführt wurden die Messungen an den ProbandInnen mittels einem Nihon Kohden Neuropack X1-Messgerät (MEB-2300K, Seriennummer 80107) der Firma Nihon Kohden Kooperation Tokyo, Japan. Zur Stimulation der Nerven wurde eine angeschlossene fünfpolige Stimulationselektrode mit Filzeinsätzen verwendet. Die Ableitung erfolgte über Nadelelektroden der Marke Ambu, Ballerup, Dänemark. Die Maße der Nadeln betrugen 12x0,40 mm, die Länge des Kabels maß 150 cm. Zur Erdung der Messungen diente eine Erdungselektrode (714 15-M/1) der Marke Ambu, die Kabellänge betrug 150 cm.

Stimuliert wurden zum einem der *Nervus medianus* distal an beiden Handgelenken und zum anderen der *Nervus tibialis* an beiden Füßen unterhalb des *Malleolus medialis* mittels oben genannter Stimulationselektrode.

Die Kathode der Stimulationselektrode befand sich proximal zu der Anode. Dabei wurde die Stimulationsintensität kontinuierlich bis zur motorischen Schwelle erhöht, bis eine erstmalige Kontraktion des dazugehörigen distalen Muskels zu sehen war (Buchner and Noth, 2005). Um eine sichere supramaximale somatosensible Stimulation zu erreichen, wurde die Intensität um weitere 4 Milliampere gesteigert (Buchner and Noth, 2005). Die Reizfrequenz betrug durchgehend 5 Herz (Buchner and Noth, 2005).

Die darauffolgende Ableitung der SSEP erfolgte vierkanalig mittels oben genannter Nadelelektroden und orientierte sich an dem 10-20 System der EEG (Vogel and Aroyo, 2018, Wellach Ingmar, 2020): Platziert wurde die indifferente Referenzelektrode auf der Position frontozentral (**s. Abb. 3 a./b.**). Die differente Elektrode wurde für die Ableitung des *Nervus medianus* oberhalb des kontralateralen sensiblen Kortex 7 cm lateral der Mittellinie und 5 cm posterior von der Vertexregion positioniert (**s. Abb. 3 a.**). Für die Ableitung des *Nervus tibialis* befand sich die differente Nadelelektrode 3 cm posterior von der Vertexregion (**s. Abb. 3 b.**). Zusätzlich wurden für die Ableitung des *Nervus medianus* Nadelelektroden am Nacken in Höhe des siebten Halswirbeldornfortsatzes und innerhalb der ipsilateralen *Fossa clavicularis* auf Höhe des Erbschen Punktes angebracht (**s. Abb. 3 c.**). Für die Ableitung des *Nervus tibialis* wurden die dritte und vierte Nadelelektrode ipsilateral oberhalb der *Crista iliaca* und medial in der *Fossa poplitea* eingestochen (**s. Abb. 3 c.**).

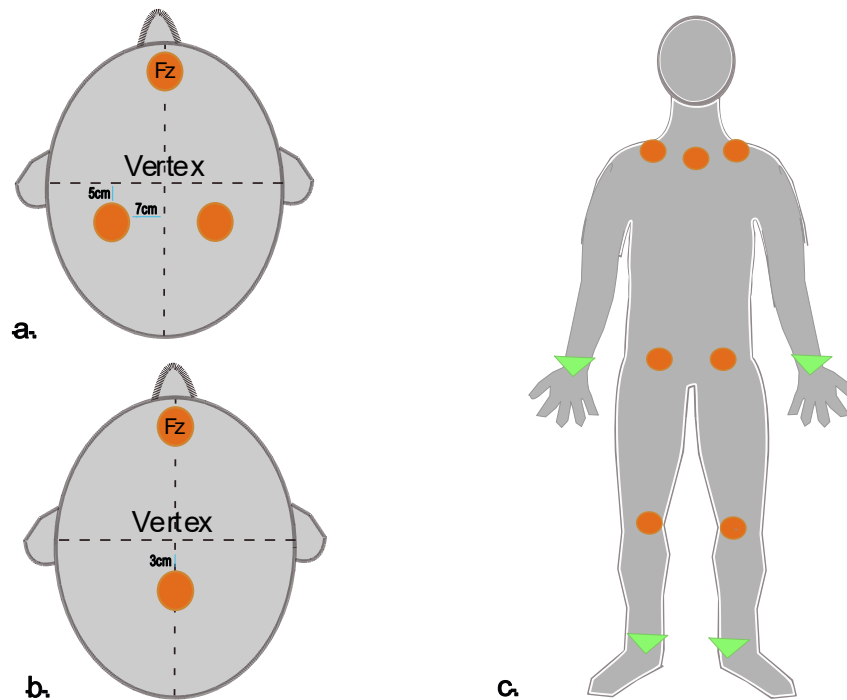


Abb. 3: Schematische Darstellung der SSEP

Schematische Darstellung der Platzierung der Nadelelektroden (orange) und der Stimulationspunkte (grün) für die SSEP (somatosensorisch evozierte Potentiale) in Anlehnung an Vogel, P. et al. (Vogel and Aroyo, 2018).

- Positionierung der Elektroden am Kopf für die Ableitung der oberen Extremität frontozentral und kontralateral, 7 cm lateral und 5 cm posterior der Vertexregion.
- Positionierung der Elektroden am Kopf für die Ableitung der unteren Extremität frontozentral und 3 cm posterior der Vertexregion.
- Positionierung der Nadeln am Körper: differente Elektroden für die obere Extremität ipsilateral am Erb'schen Punkt und am siebten Halswirbeldornfortsatz, differente Elektroden für die untere Extremität ipsilateral oberhalb der *Crista iliaca* und in der *Fossa poplitea*. Die Stimulation erfolgte distal der Handgelenke und distal des *Malleolus medialis*.

Für die Auswertung der empfangenen Potentiale durchliefen die ProbandInnen je drei Durchläufe mit je mindestens 200 Mittelungen. In den aufgezeichneten Kurvenverläufen wurden für den *Nervus medianus* die Ausschläge N20, N10, N13B und die Amplitude sowie für den *Nervus tibialis* die Ausschläge P40, N10, N35 und die Amplitude verglichen (Buchner and Noth, 2005).

Für die Verifizierung eines physiologischen bzw. pathologischen Befundes orientierte sich die Auswertung der Befunde an den klinischen Normwerten der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf (**s. Tabelle 2**).

Größe (cm)	P40 (ms)	N20 (ms)		Größe (cm)	P40 (ms)	N20 (ms)
≤150	38.6	19.3		172	44.2	22.1
151	38.8	19.4		173	44.5	22.25
152	39.1	19.5		174	44.7	22.3
153	39.3	19.7		175	45.0	22.5
154	39.6	19.8		176	45.2	22.6
155	39.8	19.9		177	45.5	22.7
156	40.1	20.05		178	45.7	22.9
157	40.3	20.15		179	46.0	23.0
158	40.6	20.3		180	46.3	23.15
159	40.9	20.45		181	46.5	23.25
160	41.1	20.5		182	46.8	23.4
161	41.4	20.7		183	47.0	23.5
162	41.6	20.8		184	47.3	23.6
163	41.9	20.9		185	47.5	23.8
164	42.1	21.05		186	47.8	23.9
165	42.4	21.2		187	48.1	24.05
166	42.7	21.34		188	48.3	24.15
167	42.9	21.4		189	48.6	24.3
168	43.2	21.6		190	48.8	24.4
169	43.4	21.7		≥191	49.1	24.55
170	43.7	21.85				
171	43.9	21.95				

Tabelle 2: Normwerte der SSEP

Klinische Normwerte der zu untersuchenden Parameter der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf für die SSEP (somatosensorisch evozierte Potentiale).

Hinweis: Die Normwerte wurden ermittelt durch die Bewertungen repräsentativer gesunder Kontrollen mit Cut-off-Werten >2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen.

Affektionen des zentralen Nervensystems wurden verzeichnet, wenn N20 und/oder P40 bei normaler peripherer Antwort (N10 oder normale Latenz) reduziert waren.

Motorisch evozierte Potentiale:

Hierbei werden mittels transkraniell induzierter elektrischer Felder oberhalb des motorischen Kortex und perivertebral kurze Stromflüsse im nahen Gewebe induziert, welche eine präsynaptische Stimulation der Pyramidenzellen auslösen (Vogel and Aroyo, 2018). Durch überschwellige Reizung werden die Signale über efferente Pyramidenbahnen zu den dazugehörigen Muskeln weitergeleitet und können von dort mit Oberflächen Elektroden abgeleitet werden (Vogel and Aroyo, 2018).

Für diese Messungen wurden zusätzlich zu dem Nihon Kohden Neuropack X1-Messgerät (s.o.) ein transkranieller Magnetstimulator Magstim 200 der Marke *The Magstim Company Ltd.*, Whitland, UK mit einer einfachen 90 mm Fernspule bestehend aus Kupferspule und Kunststoffummantelung verwendet. Die Potentiale wurden mittels einzelphasischer Impulse generiert. Eine Ableitung der peripheren Potentiale erfolgte über zweikanalige Oberflächen Elektroden 710 28x20 mm der Marke Ambo, Ballerup, Dänemark. Zur Erdung der Messungen diente eine zusätzliche Erdungselektrode der Marke Ambu (s.o.).

Im Rahmen der Untersuchung wurde die Magnetspule für die obere Extremität am Kopf über dem Vertex flach aufgelegt und befand sich somit über dem motorischen Handareals des *Gyrus praecentralis* (**s. Abb. 4 a.**) (Vogel and Aroyo, 2018, Buchner and Noth, 2005). Zusätzlich erfolgte eine Stimulation zervikal oberhalb des Wurzelsegments C8 (**s. Abb. 4 c.**) (Vogel and Aroyo, 2018).

Bezüglich der Ableitung wurde die Oberflächen Elektroden auf dem *M. interosseus dorsalis I* und dem Zeigefinger platziert (**s. Abb. 4 c.**) (Vogel and Aroyo, 2018). Für die untere Extremität wurde die Magnetspule am Kopf 3-4 cm weiter frontal positioniert (Buchner and Noth, 2005) und lag dadurch oberhalb des motorischen Beinareals des *Gyrus praecentralis* (Vogel and Aroyo, 2018) (**s. Abb. 4 b.**). Darüber hinaus erfolgt eine lumbale Stimulation über dem Wurzelsegment L5 (**s. Abb. 4 c.**) (Vogel and Aroyo, 2018). Die Ableitung über Oberflächen Elektroden erfolgte in diesem Fall über dem *Musculus tibialis anterior* und der *Patella* (**s. Abb. 4 c.**) (Vogel and Aroyo, 2018).

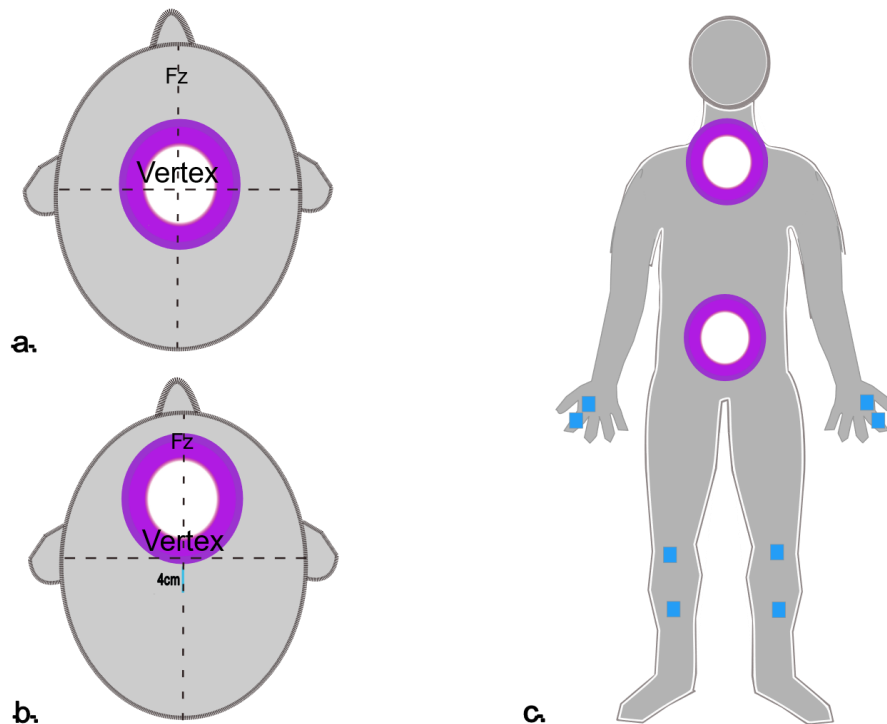


Abb. 4: Schematische Darstellung der MEP

Schematische Darstellung der Platzierung der Magnetspule (lila) und der Ableitungselektroden (blau) für die MEP (motorisch evozierte Potentiale) in Anlehnung an Vogel, P. et al. (Vogel and Aroyo, 2018).

a. Positionierung der Magnetspule am Kopf für die Ableitung der oberen Extremität oberhalb des Vertex.

b. Positionierung der Magnetspule am Kopf für die Ableitung der unteren Extremität 3-4 cm frontal der Vertexregion.

c. Positionierung der Magnetspule am Körper für die obere Extremität über dem Wurzelsegment C8 und für die untere Extremität über dem Wurzelsegment S1. Ableitung über Elektroden am *Musculus interosseus dorsalis I* und dem Zeigefinger bzw. am *Musculus tibialis anterior* und der *Patella*.

Bei der durchgeführten kranialen und spinalen Stimulation wurde die Spule so positioniert, dass der Strom in je eine Richtung fließen konnte (Vogel and Aroyo, 2018).

Stimuliert wurden die PatientInnen mehrfach an den oben genannten Lokalisationen mit einer Stärke von 100%. Während der Messungen wurden diese dazu aufgefordert, den zu untersuchenden Muskel tonisch anzuspannen, um dadurch die motorische Antwort auf diesen Muskel zu fokussieren (Vogel and Aroyo, 2018, Buchner and Noth, 2005).

Für einen peripheren Referenzwert wurde im Anschluss eine supramaximale Stimulation der korrespondierenden peripheren Nerven *Nervus ulnaris* und *Nervus fibularis* durchgeführt (Buchner and Noth, 2005).

Berücksichtigt wurden in der Auswertung der MEP-Messungen die kortikalen, spinalen und peripheren Amplituden sowie die verschiedenen Latenzzeiten. Für die Eruierung der Befunde orientierte sich die Auswertung wiederum an den klinischen Normwerten der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf (**s. Tabelle 3**). Als pathologisch wurde eine Messung eingestuft, wenn die zentralmotorische Latenz verzögert war und/oder eine verzögerte kortikale Latenz bei unauffälliger peripherer Latenz festgestellt werden konnte.

Nerv	Alter (Jahren)	Kortikale Latenz (ms)	Zentralmotorische Latenz (ms)
<i>Nervus medianus</i>	18-29	≤24.2	≤7.8
	30-59	≤23.4	≤7.8
	>60	≤24.5	≤8.7
<i>Nervus tibialis</i>	18-29	≤33.4	≤17.2
	30-59	≤35.7	≤17.7
	>60	≤36.1	≤19.9

Tabelle 3: Klinische Normwerte der MEP

Klinische Normwerte der zu untersuchenden Parameter der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf für die MEP (motorisch evozierte Potentiale).

Hinweis. Die Normwerte wurden ermittelt durch die Bewertungen repräsentativer gesunder Kontrollen mit Cut-off-Werten >2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen.

Blinkreflex:

Die Untersuchung zielt darauf ab, dass durch eine elektrische Stimulation des Trigeminasastes *Nervus supraorbitalis* im *Foramen supraorbitale* die Strecke über pontine und medulläre Verschaltung, den *Nervus facialis* bis zum zugehörigen *Musculus orbicularis oculi* bestimmt und eruiert werden kann (Vogel and Aroyo, 2018).

Für die Messungen wurde das bereits oben aufgeführte Nihon Kohden Neuropack X1-Messgerät verwendet. Die Ableitungen wurde mit Hilfe von vier zweikanaligen Oberflächen-elektroden 700 20x15mm der Marke Ambo, Ballerup, Dänemark durchgeführt. Zur Stimulation der Nerven diente erneut eine angeschlossene fünfpolige Stimulations-elektrode mit Filzeinsätzen. Darüber hinaus wurde eine Erdungselektrode der Marke Ambo genutzt (s.o.).

Für die Untersuchung wurden vier Elektroden ipsi- sowie kontralateral über dem *Musculus orbicularis oculi* und dem seitlichen Nasenrücken platziert (**s. Abb. 5**) (Vogel and Aroyo, 2018). Die Stimulation erfolgte mittels der Stimulations-elektrode über dem *Foramen supraorbitale* des jeweiligen Auges (Vogel and Aroyo, 2018). Dabei wurden die korrespondierenden Impulse beidseits abgeleitet (**s. Abb. 5**) (Vogel and Aroyo, 2018).

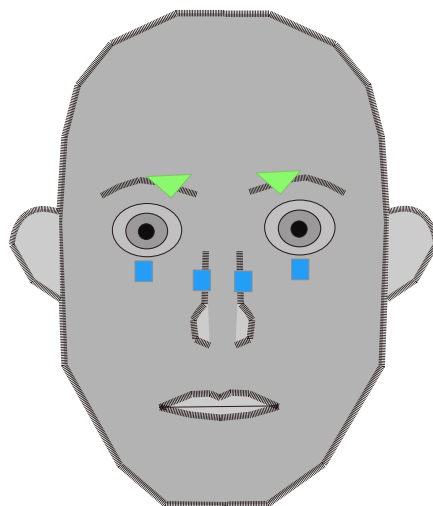


Abb. 5: Schematische Darstellung des Blinkreflexes

Schematische Darstellung der Platzierung der Ableitungselektroden (blau) und Stimulationspunkte (grün) für den Blinkreflex in Anlehnung an Vogel, P. et al. (Vogel and Aroyo, 2018).

Die Ableitungselektroden wurden oberhalb des *Musculus orbicularis oculi* und dem seitlichen Nasenrücken angebracht. Stimuliert wurde oberhalb des *Foramen supraorbitale*.

Entscheidend für die Auswertung sind die ipsilaterale frühe R1 und spätere R2 Latenz sowie die kontralaterale R2 Latenz. Es wird angenommen, dass R1 eine mono- bis oligosynaptische Verschaltung vom afferenten *Nervus trigeminus* bis zum efferenten *Nervus facialis* widerspiegelt, R2 soll über den spinalen Weg des *Nervus trigemini* zustande kommen und polysynaptisch verschaltet werden (Vogel and Aroyo, 2018). Außerdem war die berechnete Seitendifferenz beider Augen von Relevanz, um mögliche Abweichungen feststellen zu können.

Die klinischen Normwerte der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

R1 Latenz (ms)	Ipsilaterale R2 Latenz (ms)	Kontralaterale R2 Latenz (ms)	Seitendifferenz
<12	<40	<40	<4.3

Tabelle 4: Klinische Normwerte des Blinkreflexes

Klinische Normwerte der zu untersuchenden Parameter der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf für den Blinkreflex.

Hinweis. Die Normwerte wurden ermittelt durch die Bewertungen repräsentativer gesunder Kontrollen mit Cut-off-Werten >2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen.

Ferner wurde zur Beurteilung des autonomen Nervensystems eine Messung des sympathischen Hautreflexes durchgeführt. Die Elektroneurographie (ENG) wurde zur Einschätzung der peripheren Nerven motorischer und sensibler Qualitäten eingesetzt. Da diese Messungen nicht Bestandteil dieser Arbeit sind, wird nicht weiter darauf eingegangen werden.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die Software Rstudio (Version 2021.09.1+372) und das Statistik Programm IBM SPSS Statistics (Version 29.0.1) genutzt.

Aufgrund des explorativen Charakters der klinischen Studie wurden größtenteils deskriptive Kreuztabellen verwendet.

Ebenfalls richtete sich die Stichprobengröße nach der Anzahl der möglichen TeilnehmerInnen und nicht primär nach der statistischen Teststärke. Im Rahmen der PatientInnen-Charakteristika wurden die klinischen und demographischen Unterschiede der Untersuchungskohorten zu zwei Zeitpunkten berechnet, mit dem exakten Fishertest für nominale Variablen und mit dem t-Test für intervallskalierte, normalverteilte Variablen. Für die intervallskalierten, nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genutzt.

Ergebnisse mit einem p-Wert **<0,05** wurden als signifikant eingestuft.

Zur Berechnung von Prävalenzraten neurologischer und elektrophysiologischer Auffälligkeiten in der Erst- und Nachuntersuchung dienten deskriptive Kreuztabellen. Darüber hinaus wurden mittels deskriptiver Kreuztabellen die Beziehungen zwischen dem elektrophysiologischen und klinischen Befund beschrieben und subjektive Beschwerden mit klinischen Auffälligkeiten verglichen.

Zusätzlich wurde die Beziehung zwischen dem elektrophysiologischen Befund und den FSS mit Hilfe der logistischen Regression untersucht. Die abhängige Variable waren ein FS Score ≥ 1 bzw. eine EDSS ≥ 1 , das Vorliegen eines pathologischen Befundes in der EPU wurde als binäre unabhängige Variable definierten.

Zusammenhänge zwischen den einzelnen Virusvarianten und elektrophysiologischen Auffälligkeiten wurden wiederum mittels deskriptiver Kreuztabellen eruiert. Zusätzlich dazu sollte die Prävalenz von ZNS Pathologien in der EPU im Verlauf der virusvariantenspezifischen Quartale mit einer deskriptiven Zeitreihe ergänzend dargestellt werden.

2.7 Ethikvotum

Das Ethikvotum ist der Referenznummer 2020-979 zuzuordnen und ist am 13.05.2020 in Kraft getreten. Die Antragsteller sind Prof. Dr. med. Philipp Albrecht und Dr. med. Stefan Jun Groß.

3 Ergebnisse

Die PatientInnenkohorte soll im Folgenden mittels PatientInnen-Charakteristika beschrieben werden. Basierend auf der EDSS wird der klinisch neurologische Untersuchungsbefund zu beiden Zeitpunkten abgebildet. Des Weiteren werden die Ergebnisse der EPU nach der Häufigkeit festgestellter ZNS Affektionen und der Korrelation zum klinischen Befund ausgewertet. Zuletzt werden die elektrophysiologischen Befunde bezüglich der Virusvarianten differenziert untersucht.

3.1 Deskriptive Statistik der PatientInnen-Charakteristika

Im Zeitraum vom 15. April 2020 bis zum 31. März 2022 konnten von 2160 hospitalisierten, SARS-CoV-2 positiven PatientInnen, 184 ProbandInnen für die *PROGNOSE* Studie rekrutiert werden. Von den 184 ProbandInnen wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 86,4% (N=159) auf der Normalstation und 13,6% (N=25) auf der Intensivstation untersucht. Ferner lagen 3,8% (N=7) der PatientInnen im Koma und 1,6% (N=3) PatientInnen erlitten eine nosokomiale Infektion (**s. Tabelle 5**).

Insgesamt überlebten 92,4% (N=170) der PatientInnen ihre Infektion, 7,6% (N=14) dagegen verstarben.

An der anschließenden Nachuntersuchung nahmen 86 der ProbandInnen teil, davon absolvierten 54,7% (N=47) der ProbandInnen eine ambulante Untersuchungsbatterie bzw. videobasierte Untersuchung, 45,3% (N=39) erklärten sich bereit für ein ausführliches telefonisches Interview.

Die folgende **Abbildung 6** illustriert das Vorgehen der Rekrutierung.

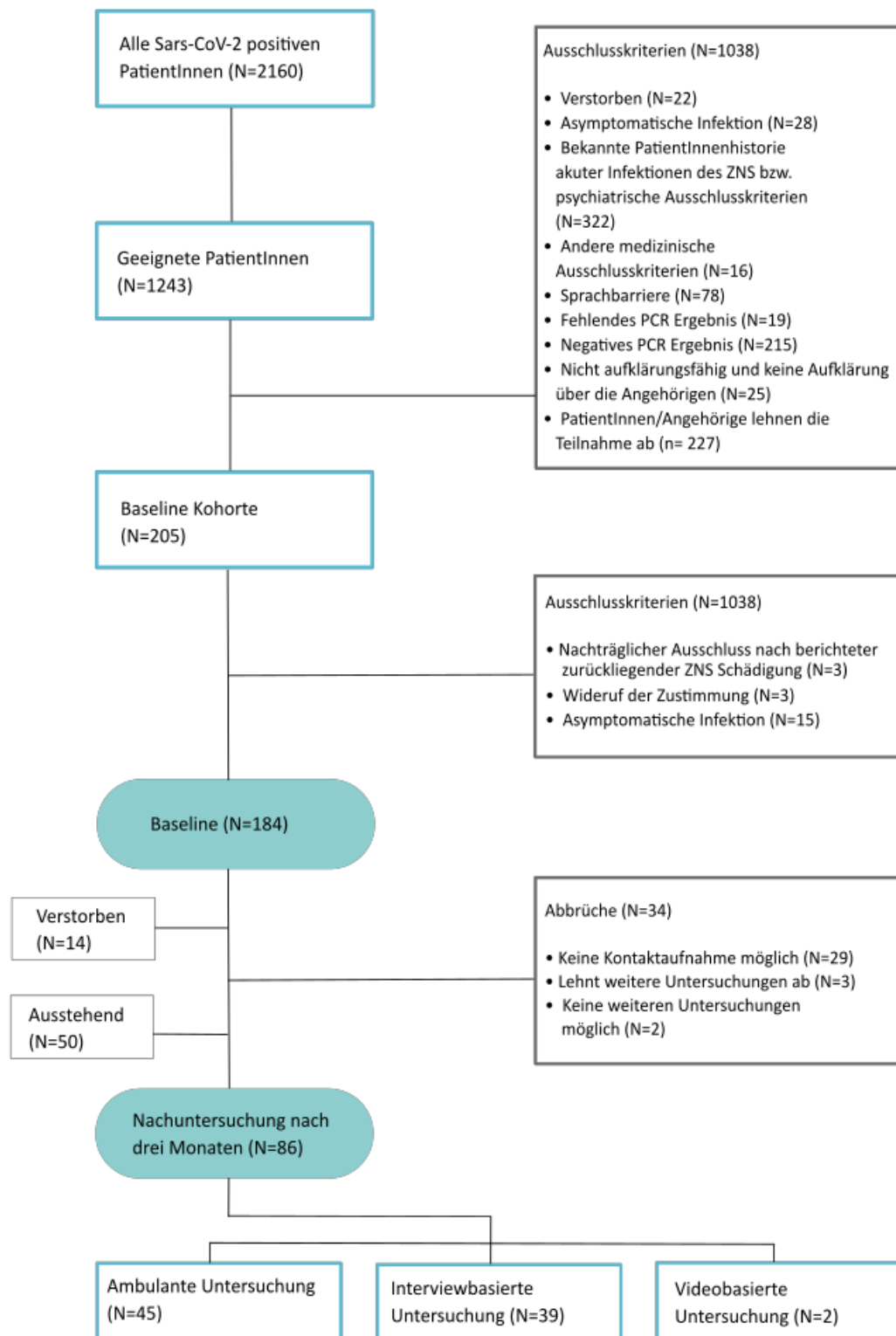


Abb. 6: PatientInnen-Rekrutierung

Flussdiagramm zur Veranschaulichung der PatientInnen-Rekrutierung zur Erst- und Folgeuntersuchung (Stand März 2022). Die Abbildung orientiert sich an den Daten aus dem Paper *Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments* (2023).

In **Tabelle 5** sind die folgenden deskriptiven Daten zum Vergleich der Ergebnisse in der Erstuntersuchung und im FU zusammengefasst. Bei einem p-Wert **<0,05** wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant eingestuft.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Gruppen unterschied sich nur marginal, so lag der Altersmedian in der Erstuntersuchung bei 56 Jahren und der Altersmedian im FU bei 54 Jahren. Außerdem waren an beiden Untersuchungszeitpunkten fast 70% der ProbandInnen männlich. Die Unterschiede beider Untersuchungen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,5$; $p=0,7$).

Des Weiteren wurde zu beiden Zeitpunkten der Studie der Impfstatus der ProbandInnen vor Infektion erfasst. Von allen ProbandInnen waren 66,3% ($N=122$) in der Erstuntersuchung ungeimpft. Der Anteil von an der Nachuntersuchung teilnehmenden ProbandInnen ohne Impfung vor ihrer Infektion betrug 81,4% ($N=70$). Einen unvollständigen Impfschutz erhalten hatten 2,7% ($N=5$) und 2,3% ($N=2$) der ProbandInnen in Erst- und Nachuntersuchung. Dagegen waren 30% ($N=55$) der PatientInnen in der Erstuntersuchung und 14% ($N=12$) der PatientInnen im FU vollständig geimpft. Eine zusätzliche Auffrischimpfung hatten 0,5% ($N=1$) und 2,3% ($N=2$) der ProbandInnen bekommen. Somit dominierte in der Erstuntersuchung und insbesondere im FU die PatientInnen-Gruppe ohne Impfschutz vor der Infektion.

Außerdem ermöglichen die Daten einen Vergleich zeitlicher Parameter im Krankheitsverlauf. Wie in **Tabelle 5** genauer aufgeschlüsselt, wurden die PatientInnen wenige Tage nach ihrer stationären Aufnahme für die Studie rekrutiert und waren im Median bereits eine Woche symptomatisch. Zwischen ihrem ersten klinischen Aufenthalt und dem FU lagen im Schnitt etwa drei Monate.

In Bezug auf vorliegende Komorbiditäten litten die PatientInnen zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Schnitt an einer Vorerkrankung ($p=0,8$). Auf Röntgeninfiltrate wurden nur die PatientInnen während ihrer akuten Infektion mittels bildgebender Verfahren untersucht. Es konnte bei über der Hälfte ($N=107$) aller Teilnehmenden ein auffälliger Befund diagnostiziert werden.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde die in 2.3.2 aufgeführten Screeningverfahren zu beiden Zeitpunkten durchgeführt. Der EDSS und der MRS fielen im FU schlechter aus und es kam im Median zu einer Erhöhung von einem Punktwert von eins auf zwei.

Der Unterschied im EDSS erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,006$), dagegen war das Ergebnis im MRS nicht signifikant ($p=0,1$). Alle weiteren klinischen Scores sind in **Tabelle 5** näher aufgeführt.

Zur Beurteilung der kognitiven Einschränkungen wurden die im vorherigen Kapitel 2.3.3 beschriebenen etablierten Verfahren MoCA und SDMT genutzt. Das MoCA Gesamtergebnis verbesserte sich im FU im Median signifikant um zwei Punkte von 24 auf 26 Punkte ($p<0,001$) und ergab somit im FU bei vielen PatientInnen ein unauffälliges Ergebnis (Thomann et al., 2018, Nasreddine et al., 2005). Insbesondere im SDMT ließ sich eine deutliche und statistisch signifikante Steigerung im z-Score von -1,48 auf -0,09 im FU bei den ProbandInnen feststellen ($p<0,001$). Dementsprechend fielen die Ergebnisse im Median im SDMT zu beiden Zeitpunkten unauffällig aus (Scherer et al., 2004). Die nähere Aufschlüsselung ist nicht Teil dieser Arbeit.

Charakteristika	Erstuntersuchung (N=184)	Nachuntersuchung (N=86)	p-Wert
Alter (Jahre, Median [IQR])	56 [24]	54 [23,8]	0,525
Geburtsgeschlecht (männlich, N [%])	124 [67,4]	60 [69,8]	0,677
Intensivbehandlung nötig (Ja, N [%]) <i>a</i>	25 [13,6]	-	-
Impfstatus (N [%]) <i>b</i>			0,008
Ungeimpft	122 [66,3]	70 [81,4]	-
Unvollständige Impfung	5 [2,7]	2 [2,3]	-
Vollständige Impfung	55 [30]	12 [14]	-
Vollständige Impfung und Auffrischimpfung	1 [0,5]	2 [2,3]	
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage, Median [IQR])	8 [9]	9 [7]	0,404
Zeitraum zwischen Hospitalisierung und Untersuchungen (Tage, Median [IQR])	3 [2,2]	96,5 [40,2]	-

Zeitraum zwischen erstem positiven PCR Test und Untersuchungen (Tage, Median [IQR]) <i>c</i>	4 [5]	92 [46,2]	-
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Untersuchungen (Tage, Median [IQR]) <i>d</i>	8 [6]	96 [48,5]	-
Koma (Ja, N [%])	7 [3,8]	-	-
Nosokomiale Infektion (Ja, N [%]) <i>e</i>	3 [1,6]	-	-
Anzahl der Komorbiditäten (Median [IQR]) <i>f</i>	1 [2]	1 [2]	0,803
Röntgeninfiltration bei Aufnahme (Ja, N [%]) <i>g</i>	107 [58,2]	-	-
Klinische Scores/Ergebnisse bei den Untersuchungen (Median [IQR])			
EDSS <i>h</i>	1 [1,5]	2 [2]	0,006
MRS <i>i</i>	1 [1]	2 [1]	0,130
Barthel Index <i>j</i>	100 [10]	100 [0]	-
WHO Skala <i>k</i>	4 [1]	0 [0]	<0,001
INCAT disability score (Insgesamt) <i>l</i>	0 [0]	0 [0]	0,389
Bildung (Jahre, Median [IQR]) <i>m</i>	13 [6]	14 [4]	0,897
MoCA Gesamtergebnis (Median [IQR]) <i>n</i>	24 [7]	26 [4]	<0,001
SDMT z-Score (Median [IQR]) <i>o</i>	-1,48 [-1,68]	-0,09 [1,12]	<0,001

Tabelle 5: Allgemeine PatientInnen-Charakteristika

Klinische und demographische Charakteristika der Versuchsgruppe bei der Erst- und Nachuntersuchung, Evaluation mittels p-Wert <0,05.

Hinweis. Wenn für eine Gruppe mehr als die Hälfte der Daten fehlen, werden die Daten nicht angezeigt (nicht anwendbar).

a Insgesamt 21 PatientInnen wurden während der Untersuchungen auf der Intensivstation behandelt, 4 PatientInnen wurden nach der Untersuchung auf die Intensivstation verlegt.

- b Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=1.
 - c Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl =22.
 - d Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl =22.
 - e Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=52.
 - f Definiert nach der im 4C-Deteriorationsmodell implementierten Definition (Knight et al., 2022).
 - g Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=4.
 - h Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=22, FU Anzahl=1.
 - i Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=58, FU Anzahl=1.
 - j Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=59, FU Anzahl=30.
 - k Zum Zeitpunkt der Untersuchung, Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=1.
 - l Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=55, FU Anzahl=26.
 - m Definiert als die Anzahl der Schuljahre und professionellen Bildungsjahre (gerundet auf abgeschlossene Jahre, begonnene Jahre wurde nicht berücksichtigt). Das Maximum wurde auf zehn Jahre festgelegt. Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=19, FU Anzahl=5.
 - n Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=49, FU Anzahl=47.
 - o Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=27, FU Anzahl=41.
- Die Tabelle orientiert sich an den Daten aus dem Paper Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments (2023).

Weiter in die Auswertung integriert wurden ausgewählter Vitalparameter und Blutwerte der PatientInnen zum Zeitpunkt ihrer Hospitalisierung. Aufgeführt sind die Werte in **Tabelle 6**.

Mit der zuvor beschriebenen GCS wurden die ProbandInnen auf eine vorliegende Bewusstseinsstörung untersucht (Teasdale and Jennett, 1974). Da im Median 15 Punkte erreicht wurden, lag bei der Mehrheit der ProbandInnen keine Bewusstseinsstörung vor.

Bezüglich einer Lungenbeteiligung bei einer SARS-CoV-2 Infektion wurden die arterielle Sauerstoffsättigung und die Atemfrequenz eruiert. Diese beiden Parameter fielen im Median unauffällig aus: die Sauerstoffsättigung lag bei 96%, die Atemfrequenz betrug 17,5 Atemzüge pro Minute. Jedoch benötigten 30,4% (N=56) der PatientInnen eine Form der Sauerstofftherapie.

Im Hinblick auf die Blutwerte lagen folgende Werte im Median außerhalb des Normbereichs: eine reduzierte Lymphozyten Zahl (1000/l), ein erhöhtes Troponin (11ng/l), ein erhöhtes Ferritin (631,5µg/l), eine erhöhte Laktatdehydrogenase (312,5U/l) und erhöhte D-Dimere (0,8mg/l FEU).

Weitere unauffällige Blutwerte sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

Vitalparameter und Blutwerte bei Aufnahme	PatientInnen Erstuntersuchung (N=184)	Normwerte
GCS (Median [IQR]) <i>a</i>	15 [0]	13-15
Sauerstoffsättigung (% Median [IQR]) <i>b</i>	96 [3]	90-96
Sauerstofftherapie (Ja, N [%]) <i>c</i>	56 [30,4]	-
Atemfrequenz (Atemzug/min, Median [IQR]) <i>d</i>	17,5 [7]	16-20
Harnstoff (md/dl, (Median [IQR])	31 [24]	12-48
C-reaktives Protein (mg/dl, Median [IQR])	4,5 [8]	<5
Lymphozyten (x1000/l, Median [IQR]) <i>e</i>	1 [0.7]	1,5-4
Procalcitonin (ng/ml, Median [IQR]) <i>f</i>	0,1 [0,1]	<0,5
Troponin I (ng/l, Median [IQR]) <i>g</i>	11,5 [28,8]	<0,14
Ferritin (µg/l, Median [IQR]) <i>h</i>	631,5 [707,3]	♀: 20-300 ♂: 35-440
Laktat Dehydrogenase (U/l, Median [IQR])	312,5 [164,3]	♀: 135-214 ♂: 135-225
D-Dimere (mg/l_FEU, Median [IQR]) <i>i</i>	0,8 [0,9]	<0,5

Tabelle 6: Vitalparameter und Blutwerte

Vitalparameter und Blutwerte der Versuchsgruppe bei der Erstuntersuchung, Vergleich mit klinisch etablierten Normwerten (Teasdale and Jennett, 1974, Hallbach, 2019).

Hinweis. Wenn für eine Gruppe mehr als die Hälfte der Daten fehlen, werden die Daten nicht angezeigt (nicht anwendbar).

a Fehlende Daten: Anzahl=1.

b Fehlende Daten: Anzahl=23.

c Fehlende Daten: Anzahl=4.

d Fehlende Daten: Anzahl=36.

e Fehlende Daten: Anzahl=51.

f Fehlende Daten: Anzahl=40.

g Fehlende Daten: Anzahl=139.

h Fehlende Daten: Anzahl=78.

i Fehlende Daten: Anzahl=67.

3.2 Neurologische Untersuchung: Prävalenzrate klinischer Befunde

Die ausführliche körperliche neurologische Untersuchung wurde in der Erstuntersuchung gleichsam bei den 25 PatientInnen auf der Intensivstation und 159 PatientInnen auf der Normalstation durchgeführt. Insgesamt waren acht ProbandInnen zum Zeitpunkt der Untersuchung komatös und konnten dementsprechend nur sehr eingeschränkt neurologisch untersucht werden.

Wie bereits im zweiten Kapitel 2.3.3 dieser Arbeit beschrieben, kamen zur Bewertung neurologischer Auffälligkeiten unter anderem der EDSS mit seinen funktionellen Scores zum Einsatz. Eine Übersicht der Werte zeigt **Tabelle 7**.

Während der akuten Infektion ließ sich der EDSS bei 164 PatientInnen auswerten, von denen bei zwei PatientInnen nur Ergebnisse zum Hirnstamm vorlagen. In der Gesamtheit konnte bei 46,9% (N=76) der PatientInnen ein auffälliger Score mit einem EDSS größer Null befundet werden. Wie in Kapitel 3.1 aufgeführt, lag der EDSS im Median bei einem Punkt. Im Hinblick auf die einzelnen FSS zeigten sich die meisten Pathologien im Hirnstamm und der Pyramidenbahnfunktion mit 17,4% (N=32) und 19% (N=35). Eine Kleinhirnaffektion betraf 9,2% (N=17) der ProbandInnen, die Sensorik war bei 9,8% (N=18) der Personen beeinträchtigt. Unter einer Pathologie der zerebralen Funktion litten lediglich 1,1% (N=2) der ProbandInnen. Die Bewegung/Beweglichkeit war bei 1,6% (N=3) der PatientInnen eingeschränkt.

In der Nachuntersuchung war es möglich, bei 85 ProbandInnen die EDSS zu erheben. Dabei waren 62,4% (N=53) der Befunde auffällig. Die Pathologien betrafen in dieser Kohorte insbesondere die zerebrale Funktion von 48,2% (N=41) der PatientInnen. Außerdem ließen sich bei 20,5% (N=17) der PatientInnen Pathologien der Sensorik und bei 14,5% (N=12) der PatientInnen Auffälligkeiten der Pyramidenbahnfunktion eruieren. Der Hirnstamm war bei 9,5% (N=8) der PatientInnen betroffen, ebenso war das Kleinhirn bei 9,6% (N=8) der TeilnehmerInnen beeinträchtigt. Die Bewegung/Beweglichkeit war bei allen ProbandInnen in der Folgeuntersuchung uneingeschränkt.

Affektionen in FSS <i>a</i>	Erstuntersuchung (N=184)		Nachuntersuchung (N=86)	
	Ja (N [%])	Nein (N [%])	Ja (N [%])	Nein (N [%])
Insgesamt <i>b</i>	76 [46,9]	86 [53,1]	53 [62,4]	32 [37,6]
Hirnstamm <i>c</i>	32 [19,5]	132 [80,5]	8 [9,5]	76 [90,5]
Pyramidenbahn <i>d</i>	35 [21,6]	127 [78,4]	12 [14,5]	71 [85,5]
Kleinhirn <i>e</i>	17 [10,5]	145 [89,5]	8 [9,6]	75 [90,4]
Sensorik <i>f</i>	18 [11,1]	144 [88,9]	17 [20,5]	66 [79,5]
Zerebrale Funktion <i>g</i>	2 [1,2]	159 [98,8]	41 [48,2]	44 [51,8]
Mobilität <i>h</i>	3 [1,9]	155 [98,1]	0 [0]	82 [100]

Tabelle 7: Neurologische Befunde der Kohorte

Neurologische Untersuchung und Auswertung mittels EDSS (engl.: Expanded Disability Status Scale) in der Erst- und Nachuntersuchung. Die Prozentzahlen beziehen sich auf alle ProbandInnen, bei denen die FSS (engl.: Functional System Scores) ausgewertet wurden.

a Definiert als FSS>0.

b Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=22, FU Anzahl=1.

c Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=20, FU Anzahl=2.

d Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=22, FU Anzahl=3.

e Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=22, FU Anzahl=3.

f Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=22, FU Anzahl=3.

g Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=23, FU Anzahl=1.

h Fehlende Daten: Erstuntersuchung Anzahl=26, FU Anzahl=4.

Die Tabelle orientiert sich an den Daten aus dem Paper Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments (2023).

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Dieses Kapitel umfasst die Häufigkeit elektrophysiologischer Pathologien zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Außerdem sollen die Befunde der EPU den klinisch neurologischen Befunden gegenübergestellt werden. Die elektrophysiologischen Befunde werden zuletzt anhand der zugrunde liegenden Virusvariante verglichen.

3.3.1 Fallzahlen und Pathologien in der elektrophysiologischen Untersuchung

Mittels der zuvor beschriebenen elektrophysiologischen Messverfahren war es möglich, messbare standardisierte Aussagen über den Grad der zentralen Affektion zu treffen. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** abgebildet.

In der Erstuntersuchung wurde bei 46 PatientInnen eine messbare zentrale Affektion ermittelt. Dabei handelt es sich um 33% aller Teilnehmenden an den elektrophysiologischen Untersuchungen und um 25% aller ProbandInnen dieser Studie.

In der Gegenüberstellung der PatientInnen auf der Intensiv- und Normalstation konnte bei 60% (N=12, 6,5% insgesamt) der IntensivpatientInnen ein pathologischer Befund eruiert werden. Dagegen lag lediglich bei 28,6% (N=34, 18,3% insgesamt) der PatientInnen auf der Normalstation ein auffälliger Befund vor. Da es auch bei komatösen ProbandInnen möglich war, eine elektrophysiologische Untersuchung durchzuführen, wurde bei diesen eine Häufigkeit zentraler Affektionen von 62,5% (N=5, 2,7% insgesamt) ermittelt.

Bei der nach drei Monaten durchgeführten Nachuntersuchung konnte eine ähnlich hohe Anzahl von Pathologien des ZNS bei 35,9% (N=14) der ProbandInnen, welche an einer EPU teilnahmen, befundet werden. Jedoch sank die Rate auf 8,2% unter Berücksichtigung aller überlebenden PatientInnen, die zu Anfang an der Studie partizipiert hatten.

Klinischer Befund ^a	Pathologie (N [%])	Keine Pathologie (N [%])
Erstuntersuchung		
Alle PatientInnen (N=139) ^b	46 [25% insgesamt, 33,1% ZNS]	93 [50% insgesamt, 66,9% ZNS]
PatientInnen auf der Intensivstation (N=20) ^c	12 [6,5% insgesamt, 60% ZNS]	8 [4,3% insgesamt, 40% ZNS]
PatientInnen auf der Normalstation (N=119) ^c	34 [18,3% insgesamt, 28,6% ZNS]	85 [45,7% insgesamt, 71,4% ZNS]
Komatöse PatientInnen (N=8)	5 [2,7% insgesamt, 62,5% ZNS]	3 [1,6% insgesamt, 37,5% ZNS]
Nachuntersuchung		
Alle PatientInnen (N=39) ^d	14 [8,2% der Überlebenden, 35,9% ZNS]	25 [14,7% der Überlebenden, 64,1% ZNS]

Tabelle 8: Elektrophysiologische Befunde der Kohorte

Ergebnisse der EPU (elektrophysiologische Untersuchung) in Bezug auf das ZNS (zentrale Nervensystem) bei PatientInnen in der Erst- und Nachuntersuchung.

^a Die Verifizierung eines pathologischen Befundes richtet sich nach den klinischen Parametern der jeweiligen Untersuchung der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

^b An der EPU nahmen während der Erstuntersuchung 139 von insgesamt 184 ProbandInnen teil.

^c Zum Zeitpunkt der Untersuchung.

^d An der EPU nahmen während des FU 39 von insgesamt 86 ProbandInnen teil.

Die Tabelle orientiert sich an den Daten aus dem Paper *Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments* (2023).

Die **Tabelle 9** beinhaltet den Vergleich der elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse mittels Blink Reflex, MEP und SSEP zwischen Erstuntersuchung und FU, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Mit Blick auf alle Befunde des ZNS lässt sich ein direkter Vergleich bei 20 ProbandInnen ziehen, die zu beiden Zeitpunkten an den Untersuchungen teilnahmen. Insgesamt persistierten bei 58,3% (N=7) der ProbandInnen die in der Erstuntersuchung konstatierten Auffälligkeiten. Dagegen entwickelten 22,2% (N=4) der PatientInnen eine neue Pathologie, die erst im FU diagnostiziert wurde. Weiterhin erholten sich 41,7% (N=5) der ProbandInnen von ihrer Affektion des ZNS. Wiederum 77,8% (N=14) der PatientInnen mit unauffälligem Befund in der Erstuntersuchung zeigten einen ebenso unauffälligen Befund im FU.

Im Hinblick auf den Blinkreflex (N=25) zur Einschätzung der Hirnstammfunktion konnte in der Erstuntersuchung bei 16% (N=4) der Teilnehmenden einen abnormen Befund festgestellt werden. In der Nachuntersuchung wurde jedoch nur noch eine Pathologie bei einem/einer PatientIn (4%) ohne zuvor bestehende Pathologie befundet. Zusammenfassend normalisierten sich also alle pathologischen Befunde aus der Erstuntersuchung im Blinkreflex und es kam eine neue Pathologie dazu.

Bezogen auf die MEP (N=21) konnte bei der Erstuntersuchung eine Häufigkeit pathologischer Befunde von 47,6% (N=10) eruiert werden, in der Nachuntersuchung sank die Häufigkeit auf 33,3% (N=7). Die Hälfte (N=5) der auffälligen PatientInnen erholte sich in der Folgeuntersuchung wieder, dagegen kamen bei 18,2% (N=2) der TeilnehmerInnen neue auffällige Messungen der motorischen Bahnen dazu.

Bezüglich der SSEP (N=14) wurde bei 42,9% (N=6) der ProbandInnen einen auffälligen Befund diagnostiziert, in der darauffolgenden Untersuchung bestand bei genauso vielen Personen (N=6) eine Pathologie. Der auffällige Befund normalisierte sich bei 83,3% (N=5) der ProbandInnen, wohingegen bei 62,5% (N=5) der Teilnehmenden eine neue Pathologie im FU entdeckt wurde.

Befund bei der Erstuntersuchung <i>a</i>		Befund bei der Nachuntersuchung <i>a</i>	
		Pathologie/ Einschränkung (N)	Keine Pathologie/ Einschränkung (N)
Zentrales Nervensystem	Pathologie (N)	7	5
	Keine Pathologie (N)	4	14
Blink Reflex	Pathologie (N)	0	4
	Keine Pathologie (N)	1	20
Motorisch evozierte Potentiale	Pathologie (N)	5	5
	Keine Pathologie (N)	2	9
Sensorisch evozierte Potentiale	Pathologie (N)	1	5
	Keine Pathologie (N)	5	3

Tabelle 9: Elektrophysiologischen Befunde in der Erst- und Nachuntersuchung

Verteilung der Häufigkeiten von Pathologien in der elektrophysiologischen Untersuchung in der Erst- und Nachuntersuchung.

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, welche zu beiden Zeitpunkten an einer elektrophysiologischen Untersuchung teilnahmen.

a Die Feststellung eines pathologischen Befundes richtet sich nach den klinischen Parametern der jeweiligen Untersuchung der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

3.3.2 Assoziation zwischen der elektrophysiologischen Untersuchung und dem klinischen Befund

Wie zuvor beschrieben, ließen sich bei 33,1% der ProbandInnen Pathologien des ZNS in der Erstuntersuchung und bei 35,9% der ProbandInnen in der Nachuntersuchung mittels der EPU diagnostizieren.

Im Vergleich dazu fiel bei fast der Hälfte (46,9%) der PatientInnen die klinisch neurologische Untersuchung während der Erstuntersuchung auffällig aus (EDSS ≥ 1). In der Nachuntersuchung präsentierte sich über die Hälfte (62,4%) der ProbandInnen als klinisch auffällig.

Schlüsselt man die klinisch neurologische Untersuchung in einzelne FSS auf und vergleicht sie mit den elektrophysiologischen Befunden, so zeichnet sich im folgenden beschriebenes Bild ab (s. **Tabelle 10**).

Bezüglich des FSS Hirnstamm zeigten sich in der Erstuntersuchung bei klinisch auffälligem Befund keine Pathologien in der EPU, wohingegen zehn elektrophysiologisch auffällige Befunde (10,5%) bei PatientInnen mit klinisch inapparentem Befund erhoben wurden. In der Nachuntersuchung lagen ebenfalls keine messbaren Pathologien in der EPU bei klinisch apparentem Befund vor. Bei zwei suspekten Befunden in der EPU konnten dagegen keine klinischen Auffälligkeiten gefunden werden.

Hinsichtlich des FSS Pyramidenbahn zeichnete sich ein ähnliches Bild ab. So stimmten nur 11,1% (N=2) der elektrophysiologisch auffälligen Befunde mit einem FSS ≥ 1 überein, wohingegen bei 21% (N=21) der klinisch inapparenten Diagnosen ein suspekter Befund in der EPU gefunden wurde. In der Nachuntersuchung fand sich bei 36,4% (N=4) der auffälligen elektrophysiologischen Befunde ein Korrelat in der klinischen Untersuchung, bei 24,1% (N=7) der klinisch unauffälligen Untersuchungen befundeten wir eine Pathologie in der EPU.

Des Weiteren korrelierten in der Erstuntersuchung nur 14,3% (N=1) der pathologischen Befunde in der EPU mit einem suspektem FSS der Sensorik. Bei 5,8% (N=6) der PatientInnen mit unauffälliger klinischer Untersuchung zeigte sich ein suspekter elektrophysiologischer Befund. Im FU waren 80% (N=4) der Befunde in der EPU sowie in der klinischen Untersuchung auffällig, dagegen konnte bei nur einem pathologischen Befund in der EPU keine klinische Auffälligkeit festgestellt werden.

Bezüglich des FSS Mobilität waren alle (N=36) elektrophysiologisch suspekten Befunde in der Erstuntersuchung klinisch inapparent. Ebenso präsentierte sich im FU keiner der PatientInnen mit einer Einschränkung in dem FSS Mobilität. Nichtsdestotrotz konnten bei 36,1% (N=13) der PatientInnen auffällige Messungen in der EPU befundet werden.

Affektion in den FSS	Zentrale Affektion in der EPU			
	Erstuntersuchung		Nachuntersuchung	
	Pathologie (N)	Keine Pathologie (N)	Pathologie (N)	Keine Pathologie (N)
Insgesamt				
Ja (N)	16	42	11	19
Nein (N)	20	47	3	6
Hirnstamm <i>a</i>				
Ja (N)	0	24	0	4
Nein (N)	10	85	2	31
Pyramidenbahn <i>b</i>				
Ja (N)	2	16	4	5
Nein (N)	21	79	7	22
Sensorik <i>c</i>				
Ja	1	15	4	8
Nein	6	97	1	23
Mobilität <i>d</i>				
Ja	0	3	-	-
Nein	36	83	13	23

Tabelle 10: Vergleich der FSS mit der EPU

Kreuztabelle zur Assoziation zwischen der elektrophysiologischen Untersuchung des ZNS (Zentrales Nervensystem) und dem klinischen Befund anhand von Ergebnissen in der EPU (elektrophysiologische Untersuchung) und der Auswertung der FSS (engl.: *Functional System Scores*). Die Ergebnisse inkludieren ProbandInnen mit gleichzeitigen Befunden in der EPU und in der klinischen neurologischen Untersuchung.

a Gemessen am Blinkreflex.

b Gemessen an MEP.

c Gemessen an SSEP.

d Gemessen an MEP und SSEP.

Hinweis. Da die FSS des Kleinhirns und der zerebralen Funktion nur mit Auffälligkeiten in der Elektro-neurographie und mit neuropsychologischen Testergebnissen verglichen wurden, sind die Daten nicht Teil dieser Arbeit.

Im nächsten Schritt wurde mittels logistischer Regression auf eine mögliche Korrelation zwischen den klinischen Befunden in den einzelnen FSS und den Ergebnissen der EPU in der Nachuntersuchung untersucht (**s. Abb. 7**). Das Konfidenzintervall schließt bei allen FSS die Eins ein und suggeriert ein gleiches Quotenverhältnis zwischen pathologischen und nicht pathologischen Ergebnissen in den FSS und der EPU. Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

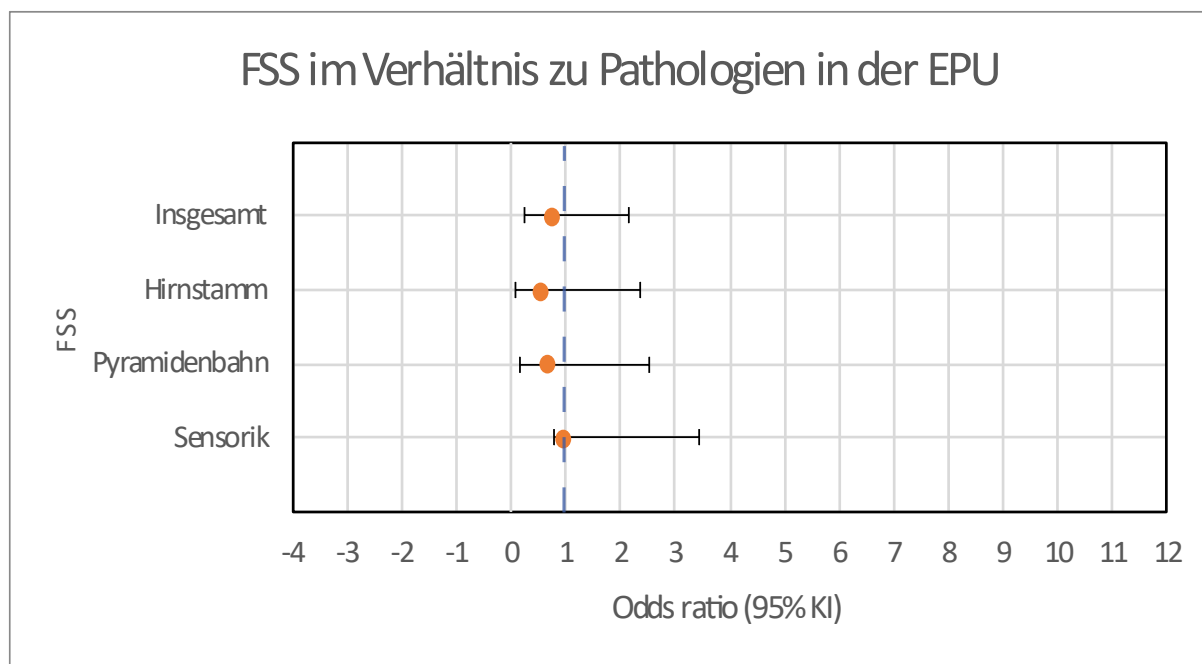


Abb. 7: FSS im Verhältnis zu ZNS Pathologien in der EPU

Odds Ratio inkl. 95% Konfidenzintervall der einzelnen FSS (engl.: *Functional Systems Scores*) in der neurologischen Untersuchung und den Befunden in der EPU (elektrophysiologische Untersuchung) im FU (engl.: *follow up*).

ZNS (zentrales Nervensystem) Affektionen (insgesamt): 0,71 (0,24-2,14), $p=0,54$, FSS Hirnstamm: 0,51 (0,09-2,34), $p=0,39$, $p=0,9$, FSS Pyramidenbahn: 0,63 (0,14-2,52), $p=0,53$, FSS Sensorik: 0,91 (0,25-3,15), $p=0,88$.

Hinweis. Da die FSS des Kleinhirns und der zerebralen Funktion nur mit Auffälligkeiten in der Elektro-neurographie und mit neuropsychologischen Testergebnissen verglichen wurden, sind die Daten nicht Teil dieser Arbeit.

3.3.3 Vergleich der verschiedenen Virusvarianten im Hinblick auf die elektrophysiologische Untersuchung

Neben der Verifizierung einer akuten Infektion an SARS-CoV-2 mittels PCR-Abstrich gelang es in Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie bei 157 PatientInnen die Virusvariante zu bestimmen. Bei den am FU teilnehmenden ProbandInnen wurde die bereits sequenzierte Virusvariante übernommen und war bei 71 ProbandInnen bekannt. Eine Übersicht über die Verteilung der Virusvarianten zu beiden Zeitpunkten skizziert **Tabelle 11**.

An beiden Untersuchungsdurchläufen nahmen insbesondere PatientInnen mit der Virusursprungsvariante teil, anteilig an allen Teilnehmenden waren es 31% (N=57) in der Erstuntersuchung und 66,3% (N=32) im FU. Die Häufigkeiten der Virusvarianten Alpha und Delta verhielten sich ungefähr gleich in der Erst- und Nachuntersuchung. So lag der prozentuale Anteil der Virusvariante Alpha bei 16,9% (N=31) der PatientInnen in der Erstuntersuchung und bei 20,9% (N=18) der PatientInnen im FU. Hinsichtlich der Variante Delta wurde eine prozentuale Verteilung von 15,8% (N=29) der PatientInnen in der Erstuntersuchung und 20,9% (N=18) der PatientInnen im FU errechnet. Bezüglich der Virusvariante Omikron konnte diese in der Erstuntersuchung bei 15,8% (N=29) der ProbandInnen sequenziert werden, im FU lag der Anteil aller Teilnehmenden nur noch bei 3,5% (N=3). Bei einem/einer PatientIn wurde die Virusvariante Beta in der Erstuntersuchung ohne Teilnahme am FU bestimmt. Nichtsdestotrotz blieb die Virusvariante bei einem Fünftel (21,1% und 17,4%) der PatientInnen in der Erstuntersuchung und dem FU unbekannt.

Virusvariante		
	Erstuntersuchung (N=184)	Nachuntersuchung (N=86)
Original (N [%])	57 [31]	32 [66,3]
B.1.1.7 (Alpha, N [%])	31 [16,9]	18 [20,9]
B.1.351 (Beta, N [%])	1 [0,5]	0 [0]
B.1.617 (Delta, N [%]) ^a	29 [15,8]	18 [20,9]
B.1.1.529 (Omikron, N [%])	29 [15,8]	3 [3,5]
Unbekannt (N [%])	37 [21,1]	15 [17,4]

Tabelle 11: Verteilung der Virusvarianten

Kreuztabelle zur Verteilung der Virusvarianten bei Erst- und Nachuntersuchung.

a Beinhaltet folgende Subspezies: AY.33 (N=1), AY46.6 (N=2), AY.44 (N=1), AY.122 (N=2), AY.43 (N=2), AY.9 (N=1), AY.126 (N=1).

Hinweis. Die Virusvarianten wurden zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes bestimmt und für die Nachuntersuchung aus der Patientenakte übernommen.

Um einen Überblick zu generieren, wurden die Prävalenzen elektrophysiologischer Auffälligkeiten in virusspezifische Quartale von April - Juni 2020 (Q2 2020) bis Januar - März 2022 (Q1 2022) aufgeschlüsselt (**s. Abb. 8**).

Relevant hierfür waren nicht die sequenzierten Virusvarianten der PatientInnen, sondern nur die in dem Quartal dominierende Virusvariante. Es wurde erneut differenziert zwischen allen ProbandInnen (insgesamt) und nur denen, die an einer EPU teilnahmen.

Die ersten drei Quartale Q2 - Q4 2020 wurden der Virusursprungsvariante zugeschrieben und zeigten eine starke Zunahme der Prävalenz von ZNS Affektionen mit einem Höhepunkt von 69,5% (54,8% insgesamt) pathologischer elektrophysiologischer Befunde im Q4 2020. Zu dem Zeitpunkt wurden 42 PatientInnen in die Auswertung mit einbezogen. In den von der Virusvarianten Alpha dominierten Quartalen Q1 – Q2 2021 ging die Prävalenz im ersten Quartal auf 30,4% (21% insgesamt) zurück und stieg zum zweiten Quartal hin auf 38,9% (28% insgesamt) etwas an. In den darauffolgenden der Variante Delta spezifischen Quartalen Q3 – Q4 2021 sank die Prävalenz der ZNS Affektionen zuerst auf 0% (0% insgesamt) bei nur neun inkludierten PatientInnen. Im letzten Quartal wuchs die Inzidenz bei gestiegener PatientInnenzahl auf 7,7% (3,5% insgesamt). Zuletzt schien die Prävalenz pathologischer Befunde im Q1 2022 mit der neu aufgetretener Virusvariante Omikron mit 13,5% (11,6% insgesamt) tendenziell weiter anzusteigen.

Die Impfquote expandierte ab Q2 2021 exponentiell und umfasste zuletzt im Q1 2022 81,4% aller PatientInnen.

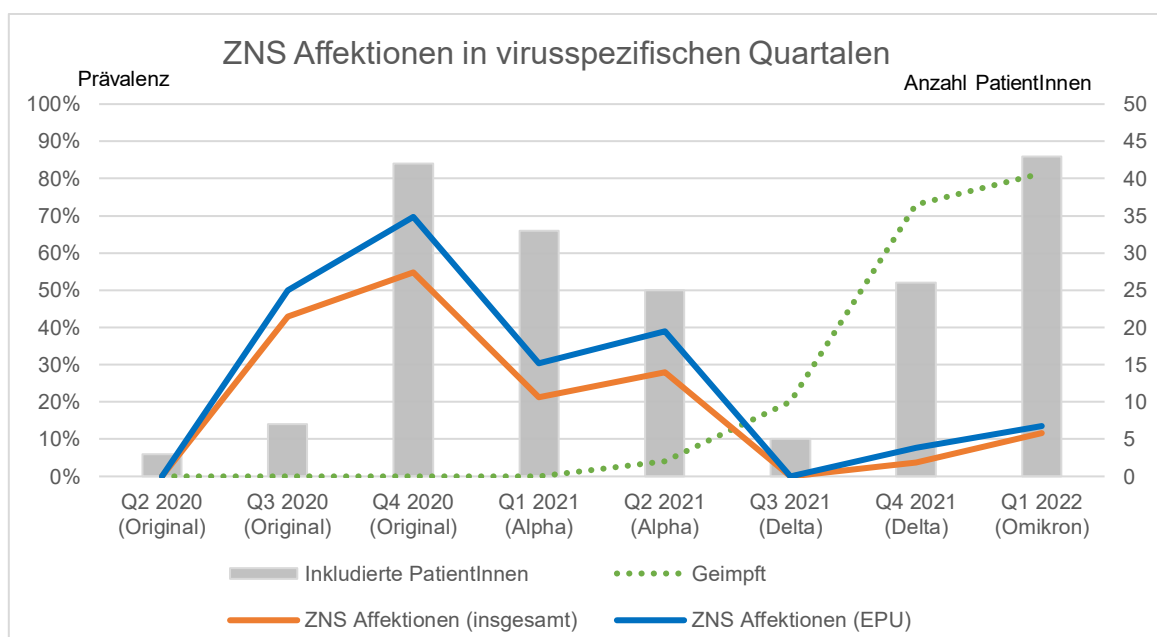


Abb. 8: ZNS Affektionen in virusspezifischen Quartalen

In dem Linien- und Balkendiagramm sind die Prävalenzen der ZNS (zentrales Nervensystem) Affektionen in den virusspezifischen Quartalen von Q2 2020 (April - Juni 2020) bis Q1 2022 (Januar - März 2022) illustriert. Auf der y-Achse ist zum einen die Prävalenz in Prozent angegeben. Mittels Liniendiagramme wird hierbei unterschieden zwischen den ZNS Affektionen aller ProbandInnen und den ZNS Affektionen ausschließlich der PatientInnen, die an einer EPU (elektrophysiologische Untersuchung) teilgenommen haben. Zusätzlich wird die Impfrate mittels eine gestrichelten Linie dargestellt. Zum anderen gibt die y-Achse die Anzahl der inkludierten PatientInnen mittels Balkendiagrammen wieder. Auf der x-Achse sind die Quartale aufgelistet.

Die Abbildung orientiert sich an den Daten aus dem Paper *Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments* (2023).

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Vergleich der elektrophysiologischen Befunde anhand der sequenzierten Virusvariante und nicht anhand der virusspezifischen Quartale.

Summiert man alle Pathologien des ZNS in der Erstuntersuchung, so zeigte sich im Ergebnis das in **Tabelle 12** aufgeführte Bild. Bei 77,2% (N=139) der PatientInnen gelang es, eine Analyse der EPU bezüglich der Virusvarianten durchzuführen. Bei der Betrachtung aller zentralen Pathologien wurden bei 33,1% (N=46) der PatientInnen auffällige Befunde erfasst. Von diesen waren 58,7% (N=27) der Pathologien der Ursprungsvariante zuzuordnen. Dagegen stammten nur 13% (N=6) der auffälligen Befunde von PatientInnen mit der Variante Alpha, 2,2% (N=1) mit der Variante Delta und 6,5% (N=3) mit der Variante Omikron. Von den nicht zu bestimmenden Virusvarianten waren 19,6% (N=9) der Befunde pathologisch in der EPU.

Hinsichtlich der Gesamtzahl aller Pathologien innerhalb eines Virussubtyps zeichnete sich ein similäres Bild ab. Bei der Originalvariante fielen insgesamt 60% (N=27) der ZNS Untersuchungen auffällig aus. Beim Subtyp Alpha waren 27,3% (N=6), beim Subtyp Beta 0% (N=0), beim Subtyp Delta 5,6% (N=1) und bei der Virusvariante Omikron 12% (N=3) der Befunde von PatientInnen mit dieser Virusvariante pathologisch verändert. Bei einem Drittel (32,1%) der PatientInnen mit nicht zu bestimmender Virusvariante konnte ein auffälliges Ergebnis in der EPU eruiert werden.

Virusvariante	Zentrales Nervensystem		Gesamt
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	19 (20,4%)	28 (20,1%)	9 (19,6%)
Original	18 (19,3%)	45 (32,4%)	27 (58,7%)
Alpha	16 (17,2%)	22 (15,8%)	6 (13%)
Beta	1 (1,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Delta	17 (18,3%)	18 (13%)	1 (2,2%)
Omikron	22 (23,7%)	25 (18%)	3 (6,5%)
Gesamt	93 (100%)	139 (100%)	46 (100%)

Tabelle 12: ZNS Pathologien in der Erstuntersuchung

Verteilung der Pathologien im ZNS (zentrales Nervensystem) respektiv der Virusvarianten bei der Erstuntersuchung.

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen eine EPU durchgeführt wurde.

Des Weiteren wurden die Virusvarianten respektiv der einzelnen Untersuchungen aufgeschlüsselt und es resultierte im Folgenden beschriebenen Ergebnis.

Die **Tabelle 13** stellt die Verteilungen der Pathologien im Blinkreflex in der Erstuntersuchung dar. Insgesamt fielen von 132 Untersuchungen in allen Subtypen 16,7% (N=22) der Befunde pathologisch aus. Die Auffälligkeiten betrafen zum Großteil PatientInnen mit der Virusursprungsvariante, was sich an 77,3% (N=17) aller auffälligen Befunde zeigt. Die weiteren pathologischen Befunde verteilten sich auf die Variante Alpha mit 9,1% (N=2) und auf die Gruppe der unbekannten Virusvariante mit 13,6% (N=3).

Virusvariante	Blink Reflex		Gesamt
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	24 (21,8%)	3 (13,6%)	27 (20,4%)
Original	27 (24,6%)	17 (77,3%)	44 (33,3%)
Alpha	20 (18,2%)	2 (9,1%)	22 (16,7%)
Beta	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Delta	15 (13,6%)	0 (0%)	15 (11,4%)
Omikron	23 (20,9%)	0 (0%)	23 (17,4%)
Gesamt	110 (100%)	22 (100%)	132 (100%)

Tabelle 13: Pathologien im Blinkreflex in der Erstuntersuchung

Verteilung der Pathologien im Blinkreflex respektiv der Virusvarianten bei der Erstuntersuchung.

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen der Blinkreflex erhoben wurde.

Betrachtet man die Korrelation zwischen den Ergebnissen der MEP und den Virussubtypen, so ließen sich auch hier Tendenzen verzeichnen (s. **Tabelle 14**). Von insgesamt 29 pathologischen Befunden stammten 51,7% (N=15) der Befunde von PatientInnen mit einer sequenzierten Virusursprungsvariante. Insgesamt 13,8% (N=4) der Befunde waren der Variante Alpha zuzuordnen, 6,9% (N=2) der Befunde gehören zu PatientInnen mit der Variante Delta und 3,5% (N=1) der Pathologien wurden bei ProbandInnen mit der Variante Omikron befundet. Von den PatientInnen mit unbekannter Virusvariante waren 24,1% (N=7) der Befunde auffällig.

Der Trend zu deutlich weniger zentralen Auffälligkeiten mit Blick auf die Entwicklung neuer Virusvarianten wurde im Vergleich zwischen der Verteilung innerhalb der Ursprungsvariante und der Virusvariante Omikron besonders deutlich. So wurden pathologische Befunde in der EPU bei 45,5% (N=15) aller PatientInnen mit der Virusursprungsvariante im Kontrast zu nur 7,1% (N=1) aller PatientInnen mit der Virusvariante Omikron befundet.

Virusvariante	Motorisch evozierte Potentiale		Gesamt
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	8 (14,6%)	7 (24,1%)	15 (17,8%)
Original	18 (32,7%)	15 (51,7%)	33 (39,3%)
Alpha	8 (14,6%)	4 (13,8%)	12 (14,3%)
Delta	8 (14,6%)	2 (6,9%)	10 (11,9%)
Omikron	13 (23,5%)	1 (3,5%)	14 (16,7%)
Gesamt	55 (100%)	29 (100%)	84 (100%)

Tabelle 14: Pathologien der MEP in der Erstuntersuchung

Verteilung der Pathologien in den MEP (motorisch evozierte Potentiale) respektiv der Virusvarianten bei der Erstuntersuchung.

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen MEP erhoben wurden.

Außerdem zeichnete sich im Vergleich der SSEP bezüglich der Virusvarianten folgendes Bild ab, welches in **Tabelle 15** zusammengefasst ist. Von insgesamt 20 Pathologien stammten 65% (N=13) der Befunde von der Ursprungsvariante und 20% (N=4) der Befunde von der Variante Omikron. Ebenfalls konnten 15% (N=3) der Befunde von der nicht zu bestimmenden Virusvariante als abweichend von unseren Normwerten klassifiziert werden. Bei ProbandInnen mit der Virusvariante Alpha ließen sich keine Pathologien feststellen, für die Variante Delta lagen keine verwertbaren Daten vor.

Bei einem wiederholten Vergleich der Inzidenz von pathologischen Befunden innerhalb einer Virusvariante imponierte erneut eine große Diskrepanz zwischen der Ursprungsvariante und der neueren Mutationsvariante Omikron. Dementsprechend wurden pathologische Befunde in der EPU bei 52% (N=13) aller ProbandInnen mit Virusursprungsvariante im Kontrast zu 26,7% (N=4) aller PatientInnen mit Virusvariante Omikron befundet.

Virusvariante	Somatosensorisch evozierte Potentiale		Gesamt (%)
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	7 (21,2%)	3 (15%)	10 (18,9%)
Original	12 (36,4%)	13 (65%)	25 (47,1%)
Alpha	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (5,7%)
Omikron	11 (33,3%)	4 (20%)	15 (28,3%)
Gesamt	33 (100%)	20 (100%)	53 (100%)

Tabelle 15: Pathologien der SSEP in der Erstuntersuchung

Verteilung der Pathologien in den SSEP (sensorisch evozierte Potentialen) respektiv der Virusvarianten bei der Erstuntersuchung.

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen SSEP erhoben wurden.

In der anschließenden Nachuntersuchung nach drei Monaten bezog sich die Bestimmung der Virusvarianten auf die in der Erstuntersuchung sequenzierten Zuordnungen. PatientInnen mit der Virusvariante Omikron konnten in allen elektrophysiologischen Untersuchungen im FU nicht beurteilt werden.

Bezugnehmend auf die summierten Pathologien im ZNS ließen sich die elektrophysiologischen Daten bei 39 von 86 (45,4%) Teilnehmenden in die Bewertung mit einbeziehen (s. **Tabelle 16**). Insgesamt wurden bei 35,9% (N=14) alle ProbandInnen im FU mittels der EPU ZNS Pathologien verzeichnet, davon ließen sich 64,3% (N=9) der Ursprungsvirusvariante zuordnen, der Rest verteilte sich mit 21,4% (N=3) auf die Virusvariante Delta bzw. mit 14,3% (N=2) auf die Gruppe der PatientInnen ohne bestimm- bare Virusmutation. Bei der Variante Alpha traten keine Pathologien auf.

Vergleicht man die Verteilungen der auffälligen Befunde innerhalb einer Virussubspezies im Gesamten so fielen die Befunde der PatientInnen mit der Ursprungsvariante zur Hälfte (N=9) pathologisch aus und somit deutlich häufiger als bei alle anderen Virusvarianten. So waren in der Auswertung 37,5% (N=5) der Befunde der Variante Delta und 0% (N=0) der Befunde der Variante Alpha auffällig.

Virusvariante	Zentrales Nervensystem		Gesamt
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	4 (16%)	2 (14,3%)	6 (15,4%)
Original	9 (36%)	9 (64,3%)	18 (46,2%)
Alpha	7 (28%)	0 (0%)	7 (17,9%)
Delta	5 (20%)	3 (21,4%)	8 (20,5%)
Gesamt	25 (100%)	14 (100%)	39 (100%)

Tabelle 16: ZNS Pathologien im FU

Verteilung der Pathologien im ZNS (zentrales Nervensystem) respektiv der Virusvarianten im FU (engl.: *follow up*).

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen eine EPU durchgeführt wurde.

Darüber hinaus traten in der Nachuntersuchung bei der Beurteilung des Blinkreflexes nur bei 5,4% (N=2) der ProbandInnen ZNS Affektionen auf, welche sich alle der Ursprungsvariante zuschreiben ließen. Die Daten sind in **Tabelle 17** dargestellt.

Virusvariante	Blinkreflex		Gesamt
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	6 (17,1%)	0 (0%)	6 (16,2%)
Original	15 (42,9%)	2 (100%)	17 (46,%)
Alpha	6 (17,1%)	0 (0%)	6 (16,2%)
Delta	8 (22,9%)	0 (0%)	8 (21,6%)
Gesamt	35 (100%)	2 (100%)	37 (100%)

Tabelle 17: Pathologien im Blinkreflex im FU

Verteilung der Pathologien im Blinkreflex respektiv der Virusvarianten im FU (engl.: *follow up*).

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen ein Blinkreflex erhoben wurde.

Bezüglich der Untersuchungsergebnisse der MEP (s. **Tabelle 18**) konnten von 27 Auswertungen 33,3% (N=9) pathologische Befunde eruiert werden. Analog zum Blinkreflex wurden bei 66,7% (N=6) der PatientInnen mit der Ursprungsvariante pathologische Befunde konstatiert, die restlichen 23,3% (N=2) der Auffälligkeiten stammten von ProbandInnen mit unbestimmbarer Virusvariante.

Virusvariante	Motorisch evozierte Potentiale		Gesamt (%)
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	3 (15,8%)	2 (23,3%)	5 (18,5%)
Original	7 (36,8%)	6 (66,7%)	13 (48,2%)
Alpha	4 (21,1%)	0 (0%)	4 (14,8%)
Delta	5 (26,3%)	0 (0%)	5 (18,5%)
Gesamt	19 (100%)	8 (100%)	27 (100%)

Tabelle 18: Pathologien der MEP im FU

Verteilung der Pathologien in den MEP (motorisch evozierte Potentiale) respektiv der Virusvarianten im FU (engl.: *follow up*).

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen MEP erhoben wurden.

Schlussendlich wurden die PatientInnen ebenfalls nach möglichen Korrelationen zwischen auffälligen SSEP und zuvor bestimmter Virusvariante im FU untersucht (s. **Tabelle 19**). Hierbei imponierte die Hälfte (N=10) aller Befunde als auffällig. Aufgeschlüsselt waren es 40% (N=4) PatientInnen mit der Ursprungsvariante, 20% (N=2) mit der Variante Alpha und 30% (N=3) mit der Variante Delta. Die restlichen 10% (N=1) der pathologischen Befunde stammten von TeilnehmerInnen mit unbekannter Virusvariante.

Ermittelt man die Verteilung innerhalb einer Virusvariante, so imponierten pathologische Befunde bei 36,4% (N=4) der ProbandInnen mit der Virusursprungsvariante, bei 100% (N=2) der ProbandInnen mit der Virusvariante Alpha und bei 75% (N=3) der ProbandInnen mit der Virusvariante Delta. Bei den pathologischen Befunden der PatientInnen mit Virusvariante Alpha handelt es sich um unklassifizierbare Pathologien, welche dementsprechend nicht als zentrale Pathologie klassifiziert wurden (s. **Tabelle 16**).

Virusvariante	Somatosensorisch evozierte Potentiale		Gesamt (%)
	Keine Pathologie (%)	Pathologie (%)	
Unbekannt	2 (20%)	1 (10%)	3 (15%)
Original	7 (70%)	4 (40%)	11 (55%)
Alpha	0 (0%)	2 (20%)	2 (10%)
Delta	1 (10%)	3 (30%)	4 (20%)
Gesamt	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)

Tabelle 19: Pathologien der SSEP im FU

Verteilung der Pathologien in den SSEP (somatosensorisch evozierte Potentiale) respektiv der Virusvarianten im FU (engl.: *follow up*)

Hinweis. Es wurden nur Ergebnisse von ProbandInnen verwendet, bei denen SSEP erhoben wurden.

4 Diskussion

Ziel der prospektiven *PROGNOSE* Studie ist es, eine größere Kohorte von an SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen über einen Zeitraum von einem Jahr mit einer umfassenden Untersuchungsbatterie zu beurteilen. Mittels neurologischer, neuropsychologischer und elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren sollen messbare und standardisierte Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen auf das Nervensystem generiert und eine Prädiktion über Langzeitfolgen getroffen werden.

In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion auf das ZNS. Betrachtet wird der klinischen Entwicklungsverlauf vom akuten bis zum post-infektiösen Stadium nach drei Monaten. Außerdem soll der Neurotropismus einzelner Virusvarianten mittels der EPU näher untersucht werden.

Da es sich bei der Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus um eine globale Pandemie mit weitreichenden Folgen für das Gesundheitssystem handelt, erlangt eine Studie in diesem Bereich eine hohe gesamtgesellschaftliche Bedeutung (Peng, 2020). Angesichts der Langzeitfolgen eines *Long COVIDs* gewinnt diese Studie auch in psychosozialer und ökonomischer Hinsicht an Relevanz (Mahmud et al., 2021, Garrigues et al., 2020, Munblit et al., 2021).

Betrachtet man die aktuelle Studienlage, so wird wiederkehrend von neurologischen Symptomen im Zusammenhang mit der Erkrankung berichtet (Chen et al., 2020, Huang et al., 2020, Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021). Nichtsdestotrotz ist die Forschung mittels elektrophysiologischer Verfahren zum SARS-CoV-2 Virus zum jetzigen Zeitpunkt noch sehr limitiert.

Mittels der beschriebenen Untersuchungsverfahren konnte eine hohe Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten während der akuten Infektion identifiziert werden, welche zum Teil auch nach drei Monaten persistierten, oder komplett neu auftraten.

Außerdem wurden in der EPU bei einem Drittel der ProbandInnen ZNS Affektionen befundet, welche nur zum Teil regredient waren bzw. erst in der Nachuntersuchung auftraten. Dabei ließ sich keine direkte Korrelation zwischen der klinisch neurologischen Untersuchung und dem auffälligen elektrophysiologischen Befund ziehen. Des Öfteren offenbarte die EPU eine pathologische Abnormalität, welche in der Untersuchung subklinisch blieb.

Bezugnehmend auf die Virusvarianten ließ sich eine Abnahme der pathologischen Befunde in der EPU im Laufe des Pandemiegeschehens in Korrelation zu der Entstehung neuer Virusvariante erkennen. In der Erstuntersuchung stammten über die Hälfte aller pathologischen Befunde in jeder EPU von PatientInnen mit sequenzierter Ursprungsvariante. Dagegen betrug der Anteil der ZNS Auffälligkeiten innerhalb der neueren Virusvarianten Delta und Omikron in allen EPU weniger als 20%. Ebenfalls ließ sich feststellen, dass eine Reduktion auffälliger Befunde bei PatientInnen mit neueren Virusvarianten im FU auch nach drei Monaten konstant blieb.

4.1 Ausmaß und Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist es, eine Aussage über das Ausmaß neurologischer Symptome innerhalb der Kohorte in der Erstuntersuchung und in der Rekonvaleszenzphase nach drei Monaten zu treffen. Dazu wurde der EDSS als Mittel zur Kategorisierung neurologischer Abnormitäten genutzt, welcher bei 46,9% der ProbandInnen in der Erstuntersuchung und bei 62,4% der ProbandInnen im FU klinisch auffällig war.

Im Vergleich dieser Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage fallen die Prävalenzen neurologischer Auffälligkeiten in anderen Fallstudien häufig kleiner aus und variieren zwischen 7,8% bis 45,9% (Rifino et al., 2021, Nersesjan et al., 2021, Nalleballe et al., 2020, Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021).

In einer Metaanalyse von 350 Studien konnten neurologischer Symptome bei einem Drittel aller an SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen ermittelt werden, von denen 89% hospitalisiert waren (Misra et al., 2021). Jedoch weisen die Ergebnisse eine hohe Heterogenität auf, was der klinisch sehr diversen PatientInnenpopulationen geschuldet sein könnte (Misra et al., 2021).

In prospektiven klinischen Studien wurden hospitalisierte PatientInnen ähnlich zu dieser Studie auf neurologische Symptome im Rahmen ihrer SARS-CoV-2 Infektion untersucht. Dabei verwendeten Nersesjan et al. bei stationärer Aufnahme eine vorgefertigte Untersuchungsvorlage, um neuropsychiatrische Beschwerden beurteilen zu können (Nersesjan et al., 2021).

Teil der Auswertung waren die GCS und die MRS, welche ebenfalls in dieser Studie Verwendung fanden (Nersesjan et al., 2021). Bei Entlassung der PatientInnen wurden neuropsychologische Testverfahren, wie z.B. der MoCA hinzugezogen, welcher zentraler Bestandteil der neuropsychologischen Bewertung in der PROGNOSIS Studie ist (Nersesjan et al., 2021). Zusammenfassend konnte bei 45,6% der 61 SARS-CoV-2 PatientInnen eine neurologische Komplikation erhoben werden (Nersesjan et al., 2021). Die Prävalenz ist vergleichbar mit der ermittelten Prävalenz von 46,9% der 184 ProbandInnen aus dieser Studie.

Des Weiteren wurden in einer retrospektiven Studie 1760 hospitalisierte SARS-CoV-2 infizierte PatientInnen auf vorliegende auffällige neurologische Untersuchungsbefunde, neurophysiologische und neuroradiologische Befunde gescreent (Rifino et al., 2021). In der Auswertung verzeichneten Rifino et al. bei 7,8% der PatientInnen eine neurologische Beteiligung (Rifino et al., 2021). Als Erklärungsansatz für die niedrigere Fallzahl könnte eine selektive Auswahl klinisch apparenter neurologischer PatientInnen bei außer Acht lassen von subklinischen und unspezifischen Symptomen sein (Rifino et al., 2021). Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, demaskierte die EPU bei einem Drittel der klinisch unauffälligen ProbandInnen eine ZNS Affektion.

Weitere retrospektive Studien bezogen sich bei der Beurteilung neurologischer Symptome auf vorliegenden Daten von Forschungsplattformen und Fallregistern, wodurch eine umfassende neurologische Untersuchung aller PatientInnen nicht mehr möglich war (Nalleballe et al., 2020, Kleineberg et al., 2021). Fragwürdig ist, ob somit alle neurologischen Auffälligkeiten der an SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen differenziert erhoben werden konnten.

Erstaunlicherweise reduzierte der Ausschluss von TeilnehmerInnen mit neurologischen und/oder psychiatrischen Vorerkrankungen, im Gegensatz zu anderen Studien ohne vorherige Selektion, nicht die Prävalenz neurologischer Symptome (Nalleballe et al., 2020, Rifino et al., 2021). So wurde beispielsweise in der Studie von Nalleballe et al. keine Selektion von zuvor neurologisch bzw. neuropsychiatrisch unauffälligen ProbandInnen vorgenommen (Nalleballe et al., 2020). Daraus resultierend wurde innerhalb der Kohorte nur eine Prävalenz neurologischer Symptome von 22,5% erhoben (Nalleballe et al., 2020).

Die PatientInnendaten basieren auf elektronischen Krankenakten von der Forschungsplattform *TriNetX*, welche nach SARS-CoV-2 infizierten PatientInnen ohne andere virale Infektionen mit neuropsychiatrischen Beschwerden durchsucht wurde (Nalleballe et al., 2020).

In der Studie von Kleineberg et al. wurden PatientInnendaten aus dem europäischen Fallregister *LEOSS* analysiert und bestehende neurologische Komorbiditäten von SARS-CoV-2 PatientInnen erfasst (Kleineberg et al., 2021). Von 6537 PatientInnen wurden bei 9,4% eine neurodegenerative Vorerkrankung, bei 8,4% eine zerebrovaskuläre Vorerkrankung und bei 2,3% eine neuroimmunologische Vorerkrankung verzeichnet (Kleineberg et al., 2021). Darüber hinaus konnte in klinischen Studien eine Prävalenz neurologischer Komorbiditäten von 18% bis 25,5% eruiert werden (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021).

Die vergleichsweise hohe Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten in dieser Studie legt die Vermutung nahe, dass eine Unabhängigkeit zwischen zuvor bestehenden neurologischen Vorerkrankungen und den durch SARS-CoV-2 hervorgerufenen neurologischen Symptomen besteht. Wenn die erhobenen Beschwerden durch eine neurologische Komorbidität und nicht durch eine SARS-CoV-2 Infektion hervorgerufen werden würden, so wäre durch den Ausschluss vorerkrankter PatientInnen eine Reduktion neurologischer Symptome zu erwarten. Da dem nicht so ist, scheinen die neurologischen Symptome direkte Folge einer SARS-CoV-2 Infektion zu sein.

In der neurologischen Untersuchungsbatterie kamen verschiedene klinisch etablierte Skalen zum Einsatz, um die neurologische Verfassung aller ProbandInnen einzuschätzen.

Wie bereits erwähnt, wurde bei Nersesjan et al. ebenfalls die MRS bei Aufnahme erhoben (Nersesjan et al., 2021). Diese betrug im Median drei Punkte und beschreibt eine mittelgradige Beeinträchtigung (Nersesjan et al., 2021). In der vorliegenden Studie betrug die MRS dagegen nur einen Punkt in der Erstuntersuchung und zwei Punkte im FU. Möglicherweise wurden hier viele PatientInnen ohne starke Einschränkungen durch ihre Infektion inkludiert, die nichtdestotrotz eine hohe Prävalenz neurologischer Beschwerden aufwiesen. Interessanterweise partizipierten mehr PatientInnen mit einer höheren MRS an der Nachuntersuchung, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse im FU möglich ist.

Zusätzlich zu dem MRS, INCAT und Barthel Index orientierte sich die Auswertung vor allem an der bereits erwähnten EDSS, welcher im klinischen Alltag in der Untersuchung und Verlaufsbeurteilung von Multiple Sklerose PatientInnen eingesetzt wird (Kurtzke, 1983). Durch die Erweiterung auf an SARS-Cov-2 infizierten PatientInnen war es möglich, jedes funktionelle System zu screenen und auch subklinische sowie unspezifische Symptome zu erkennen. Die gruppierte Auswertung der neurologischen Beschwerden ist übersichtlicher und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit.

Betrachtet man die einzelnen FSS, so waren in der Erstuntersuchung insbesondere die Pyramidenfunktion (17,2%) und der Hirnstamm (17,2%) betroffen, ebenfalls traten Pathologien in Bezug auf das Kleinhirn und die Sensorik auf. Neben klassischen Infekt Anzeichen, wie Husten, Halsschmerzen und Fieber, traten besonders häufig eine Anosmie und Aguesie (FSS Hirnstamm) sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit der Extremitäten (FSS Pyramidenbahnfunktion) bei den ProbandInnen auf. Mehrere PatientInnen zeigten ein reduziertes Vibrationsempfinden der Extremitäten (FSS Sensorik). Des Weiteren litten einige ProbandInnen unter Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen (FSS Kleinhirn).

Bisher wurden neurologische Beschwerden in vielen Studien nur nach ihrer Häufigkeit aufgelistet (Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021). Ferner wurden nur ausgewählte neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Anosmien und Aguesien oder Parästhesien abgeprüft (Nersesjan et al., 2021). Vielfach erhoben Metanalysen von bis zu 350 Studien unspezifische neurologische Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindel und Muskelschmerzen (Misra et al., 2021, Vakili et al., 2021, D et al., 2021). Jedoch decken sich bestimmte neurologische Symptome auch mit Kriterien der FSS. So wurden bezüglich des FSS Hirnstamm bei bis zu einem Drittel der ProbandInnen eine Anosmie und/oder Ageusie festgestellt (Nersesjan et al., 2021, Gilani et al., 2020, D et al., 2021, Misra et al., 2021, Kleineberg et al., 2021). Interessanterweise scheint in diesem Kontext keine direkte Korrelation zwischen dem Grad der Geruchseinschränkung und dem Grad der respiratorischen Affektion zu bestehen (Gilani et al., 2020).

Des Weiteren beschreiben Studie Auffälligkeiten des FSS der Pyramidenbahnfunktion. Infizierte PatientInnen litten vermehrt an einer Bewegungsstörung bzw. motorischen Schwäche (Kleineberg et al., 2021, D et al., 2021, Nersesjan et al., 2021).

Die höchste Prävalenz einer motorischen Schwäche konnte in der prospektiven klinischen Studie von Nersesjan et al. mit 34,4% aller ProbandInnen ermittelt werden (Nersesjan et al., 2021). Außerdem waren 15% der PatientInnen bei Entlassung tetraplegisch und imponierten in der klinischen Untersuchung mit einer Hyporeflexie und Muskelatrophien (Nersesjan et al., 2021). Dabei handelte es sich jedoch ausschließlich um PatientInnen mit intensivmedizinischer Versorgung, Sepsis und Multiorganversagen (Nersesjan et al., 2021). Im Vergleich dazu benötigten nur 13,6% der PatientInnen dieser Studie eine intensivmedizinische Versorgung.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit der FSS der zerebralen Funktion nur bei 1,1% der PatientInnen beeinträchtigt war, verzeichneten andere Studien wiederholt Auffälligkeiten. Bereits im infektiösen Stadium litten ca. ein Drittel der PatientInnen an einer Fatigue Symptomatik (Misra et al., 2021, Kleineberg et al., 2021, D et al., 2021). Darüber hinaus wurden vermehrt Verwirrtheit, Agitiertheit, Bewusstseinsstörungen und der Zustand eines Delirs diagnostiziert (Misra et al., 2021, D et al., 2021, Kleineberg et al., 2021, Nersesjan et al., 2021). Im Gegensatz dazu konnte in dieser Studie zum Zeitpunkt der Untersuchungen bei keinem der PatientInnen ein Delir diagnostiziert werden. Es ist jedoch anzumerken, dass überwiegend PatientInnen auf der Normalstation (86,4%) rekrutiert wurden und ein Delir gehäuft bei schwer kranken PatientInnen auf der Intensivstation als Vorbote einer Hypoxie bzw. Infektion mit respiratorischem Versagen auftritt (Kotfis et al., 2020). Ebenso konnte diskrepant zu vielen anderen Studien bei keinem der ProbandInnen ein Krampfanfall im Rahmen der Infektion festgestellt werden (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021, Misra et al., 2021). Es ist zu vermuten, dass das Auftreten von Krampfanfällen durch die Vorselektion neurologisch unauffälliger PatientInnen ohne vorbekannte Prädisposition reduziert wurde.

Setzt man die aufgetretenen neurologischen Symptome in den Zusammenhang mit morphologischen Korrelaten in der Bildgebung und Pathologie, so untermauern zerebrale mikrovaskuläre und ischämische Veränderungen sowie eine Invasion von Immuneffektorzellen die zentrale Beteiligung einer Virusinfektion (Klironomos et al., 2020, Matschke et al., 2020). Veränderungen des *Bulbus olfactorius* im Rahmen einer Astrogliose und Mikrogliaose können ursächlich für die hohe Prävalenz von Anosmien und Agnesien betroffener PatientInnen sein (Matschke et al., 2020).

Ebenfalls deutet eine Neuroinflammation des Hirnstamms und Kleinhirns auf entsprechende klinische Beschwerden hin, wie z.B. eine Dysphagie, ein pathologischer Nystagmus sowie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen (Matschke et al., 2020).

In der darauffolgenden Nachuntersuchung wurden ebenfalls bei über der Hälfte aller PatientInnen neurologische Beschwerden mittels EDSS befundet. Speziell die zerebrale Funktion war bei der Hälfte der TeilnehmerInnen beeinträchtigt, aber auch die Sensorik und die Pyramidenbahnfunktion waren bei 20,5% und bei 14,5% der ProbandInnen eingeschränkt.

Die Überlegung einer Nachuntersuchung nach drei Monaten basiert auf den Berichten über *Long COVID*, der Persistenz Covid-spezifischer Symptome über den Zeitraum der Infektion hinaus bzw. der Manifestation neuer Symptome bei ursprünglich asymptomatischen PatientInnen (Ayoubkhani et al., 2021, Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021, Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022).

Die Prävalenz neurologischer Beschwerden nach drei Monaten lag bei Metanalysen, welche sich nur auf Studien mit beschriebenen neurologischen Auffälligkeiten beschränken, bei einem Drittel bis der Hälfte aller ProbandInnen (Pinzon et al., 2022, Premraj et al., 2022). Hierbei wurden in der Metaanalyse von Pinzon et al. nur Studien mit PatientInnen ohne neurologische Vorerkrankungen eingeschlossen, in der Metaanalyse von Premraj et al. erfolgte diese Vorselektion nicht (Pinzon et al., 2022, Premraj et al., 2022).

Im Rahmen von klinischen Kohortenstudien konnte unter Berücksichtigung aller längerfristigen Einschränkungen durch die Infektion eine *Long COVID* Symptomatik bei der Hälfte aller PatientInnen erhoben werden (Munblit et al., 2021, Mahmud et al., 2021). Die prospektive Kohortenstudie von Mahmud et al. verfolgte 355 hospitalisierte SARS-CoV-2 PatientInnen bis zu einem Monat nach ihrer Infektion mittels telefonischer Interviews und erfasste ihren Gesundheitszustand im Verlauf (Mahmud et al., 2021). Obwohl nach der aktuellen Definition erst ab einem Monat von *Long COVID* gesprochen wird, konstatierte die Studie das Auftreten neuer Symptome im Durchschnitt ab einer Woche nach überstandener Infektion (Mahmud et al., 2021).

Die Studie von Munblit et al. befragte mittels telefonischer Interviews 2649 PatientInnen sechs bis acht Monate nach ihrer Hospitalisierung auf respiratorische Beschwerden, ihre Lebensqualität und Funktionseinschränkungen (Munblit et al., 2021). Somit basiert die Prävalenz neurologischer Beschwerden in beiden Kohortenstudien allein auf der subjektiven Einschätzung der ProbandInnen und nicht wie in dieser Studie auf der Bewertung mittels klinischer Scores.

Die in dieser Studie erhobene Prävalenz von 62,4% ist verhältnismäßig höher als die in der aktuellen Studienlage ermittelte Prävalenz neurologischer Beschwerden im Rahmen eines *Long COVIDs*. Ursächlich dafür könnte die ausführliche neurologische Untersuchung im klinischen Umfeld sein, bei der Auffälligkeiten strukturiert von fachlichem Personal erhoben wurden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass hospitalisierte PatientInnen seltener als PatientInnen ohne stationäre Aufnahme an *Long COVID* leiden (Premraj et al., 2022). Nichtsdestotrotz schloss diese Studie insbesondere PatientInnen mit milderem Krankheitsverlauf ein, womit es sich um eine PatientInnengruppe mit verhältnismäßig hohem Risiko für *Long COVID* handelt (Mahmud et al., 2021). Wie bereits aufgeführt, nahmen insbesondere ProbandInnen mit einer schlechteren MRS an der Nachuntersuchung teil, was ebenfalls die hohe Rate an neurologischen Auffälligkeiten erklären kann.

Vergleicht man die FSS mit den in Studien beschriebenen Symptomen, so konnte am häufigsten eine Fatigue ähnlich dem FSS der zerebralen Funktion erhoben werden. Studien zufolge lag die Prävalenz zwischen 21,2% und 52,8% aller untersuchten ProbandInnen (Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021, Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022, Alkodaymi et al., 2022). Außerdem traten vermehrt Gedächtnis-, Schlaf- und Bewusstseinsstörungen auf (Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022, Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021). In dieser Studie konnte eine ähnlich hohe Prävalenz von 48,2% auffälliger Befunde des FSS der zerebralen Funktion bestimmt werden.

Die Metanalyse von Alkodaymi et al. analysierte die Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung der *Long COVID* Symptomatik und eruierte eine Zunahme der Häufigkeit einer Fatigue nach bis zu über einem Jahr (Alkodaymi et al., 2022). Bezogen auf den für diese Studie relevanten Zeitraum von über drei Monaten ermittelten sie eine Prävalenz einer Fatigue von 32%, nach über sechs Monaten betrug diese 36% (Alkodaymi et al., 2022). Nach über neun Monaten lag die Prävalenz bei 37% und nach über einem Jahr erreichte die errechnete Prävalenz sogar 41% (Alkodaymi et al., 2022).

Da in der PROGNOSE Studie auch Nachuntersuchungen nach neun und zwölf Monaten durchgeführt werden, sollen weitere Erkenntnisse diesbezüglich generiert werden. Des Weiteren konnte bei einem Fünftel der PatientInnen eine Störung des FSS Sensorik im FU diagnostiziert werden. Analog dazu wurden in einer Metanalyse Parästhesien bei 33,3% der PatientInnen ermittelt (Pinzon et al., 2022).

Ebenfalls spiegelt sich der FSS der Pyramidenfunktion in den Ergebnissen der aktuellen Studienlage wider, welcher bei 14,5% der PatientInnen im FU auffällig war. So konnte in einer Metanalyse eine Prävalenz der muskuloskelettaler Schmerzen von 27,8% und eine Prävalenz der Bewegungsstörungen von 3,6% erhoben werden (Pinzon et al., 2022). In der longitudinalen Kohortenstudie von Munblit et al. betrug die Häufigkeit einer Myasthenie nach sechs bis acht Monaten 7,7% (Munblit et al., 2021). Die hier ermittelte Prävalenz umfasst alle möglichen Störungen der Pyramidenbahnfunktion und beschreibt dadurch verschiedene Störungsbilder.

Der FSS Hirnstamm war im FU nur noch bei 9,5% der Teilnehmenden pathologisch. Die in der Erstuntersuchung oft angegebenen Anosmien und Aguesien scheinen nach drei Monaten rückläufig zu sein. Ähnliche Erkenntnisse nach drei Monaten postulieren auch andere Studien. Die Prävalenz der Anosmien betrug 9%-11,3%, die Prävalenz der Aguesien lag bei 8% -9% (Premraj et al., 2022, Alkodaymi et al., 2022). Ebenfalls bestätigte die Studie von Pinzon et al. das Auftreten von Anosmien und Aguesien bei 17,7% bzw. 16,5% der *Long COVID* PatientInnen (Pinzon et al., 2022). Im Verlauf der postinfektiösen Phasen scheinen diese Beschwerden nach sechs Monaten abermalig häufiger aufzutreten (Alkodaymi et al., 2022). Deshalb ist es wichtig, die neurologischen Beschwerden im Verlauf von neun bis zwölf Monaten nach einer überstandenen Infektion weiter zu beobachten.

Darüber hinaus bestehen auch nach ein bis zwei Jahren bei einem Teil der *Long COVID* Betroffenen Beschwerden wie Myalgien, Husten, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Fatigue und Angina pectoris (Du et al., 2023). Analog dazu konnte in der Studie von Du et al. mittels Voxel-basierter Morphometrie bei 22 teilnehmenden ProbandInnen eine Abnahme der grauen Substanz im *Cerebellum*, *Vermis*, in Teilen des linken *Gyrus frontalis* und des rechten *Gyrus temporalis* nach einem Jahr beobachtet werden (Du et al., 2023).

Auch nach zwei Jahren war bei 18 ProbandInnen eine Abnahme der grauen Substanz des *Cerebellums* und *Vermis* sowie in Teilen des rechten *Gyrus temporalis* zu vermerken, wohingegen die Veränderungen im linken *Gyrus frontalis* und *Gyrus temporalis* rückläufig erschienen (Du et al., 2023). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse und der hohen Prävalenz neurologischer Beschwerden innerhalb dieser Kohorte nach drei Monaten sind irreversible ZNS Affektionen durch SARS-CoV-2 nicht auszuschließen.

Bezüglich möglicher Risikofaktoren eines *Long COVIDs* wurde kein direkter Vergleich zwischen allgemeinen PatientInnen-Charakteristika und dem Auftreten neurologischer Beschwerden gezogen. Jedoch belief sich der Anteil der männlichen Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf 70%. Obwohl insbesondere das weibliche Geschlecht für die Entwicklung eines *Long COVIDs* prädisponierend zu sein scheint, sprechen die Ergebnisse für das vermehrte Auftreten von neurologischen Beschwerden bei hospitalisierten männlichen PatientInnen mit einer vorangegangenen SARS-CoV-2 Infektion (Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021, Premraj et al., 2022, Pinzon et al., 2022). Möglicherweise ist diese Beobachtung dadurch zu erklären, dass mehr Männer aufgrund dem Schweregrad ihrer Erkrankung stationär aufgenommen wurden und somit einen größeren Anteil der Kohorte ausmachen. Interessant wäre ein Vergleich zwischen zu gleichen Teilen weiblicher und männlicher stationärer PatientInnen bezüglich der Entwicklung einer *Long COVID* Symptomatik über die Rekonvaleszenzzeit hinaus.

Des Weiteren ist anzunehmen, dass die hohe Prävalenz respiratorischer Beschwerden in dieser Studie während der Erstuntersuchung als Risikofaktor die Entstehung eines *Long COVIDs* begünstigt hat (Munblit et al., 2021, Mahmud et al., 2021). Dementsprechend konnten chronische Lungenerkrankungen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Fatigue und das Vorliegen eines Asthmas als Risikofaktor für neurologische Symptome identifiziert werden (Munblit et al., 2021).

4.2 Elektrophysiologische Auffälligkeiten: Ausprägung, Verteilung, Korrelation

Neben den in zahlreichen Studien beschriebenen neurologischen Symptomen im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion kommt es zu zerebralen Erkrankungen wie einem Apoplex, einer Enzephalitis, einer Enzephalopathie und einer Sinusvenenthrombose (Nersesjan et al., 2021, Rifino et al., 2021, Collantes et al., 2021, D et al., 2021). Da diese zerebralen Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Infektion stehen, bestärken die in Studien beschriebenen Auffälligkeiten den Verdacht einer Neuroinvasion und zentrale Affektion bedingt durch das Virus. Demzufolge spielt es eine bedeutende Rolle, die klinischen Veränderungen objektivierbar und messbar zu machen, um kritische Verläufe frühzeitig zu erkennen und besser therapieren zu können. Da die Studienlage zum aktuellen Zeitpunkt bezüglich elektrophysiologischer Untersuchungen sehr limitiert ist, hat diese Studie einen explorativen Charakter und soll einen Grundbaustein für weitere Untersuchungen legen.

Summa summarum wurden pathologische Auffälligkeiten zentraler Störungen mittels der EPU in der Erst- und Nachuntersuchung mit einer Prävalenz von 33,1% sowie 35,9% diagnostiziert.

In Anlehnung an diese Erkenntnis zeigte die von der Klinik für Neurologie zuvor durchgeführte Fallstudie messbare zentrale Affektionen bei drei von vier ProbandInnen in den MEP und dem Blink Reflex (Groiss et al., 2020). Ebenso wurden diffuse Verlangsamungen im EEG bei den drei betroffenen PatientInnen konstatiert (Groiss et al., 2020).

Vergleichsweise konnte in dieser größeren Kohortenstudie mit 184 PatientInnen und 139 TeilnehmerInnen an der EPU (86 PatientInnen und 39 TeilnehmerInnen an der EPU im FU) eine geringere Prävalenz zentral messbarer Affektionen festgestellt werden, höchstwahrscheinlich bedingt durch eine höhere Aussagekraft der größeren Stichprobe. Nichtsdestotrotz wurden bei einem Drittel der PatientInnen elektrophysiologisch messbare zentrale Affektionen eruiert.

Im Rahmen der Messungen der MEP litten 47,6% aller Teilnehmenden in der Erstuntersuchung und 33,3% der ProbandInnen nach drei Monaten an pathologischen Veränderungen.

Die Studie von Ortelli et al. verglich die MEP einer PatientInnenkohorte von sechsund-siebzig *Long COVID* PatientInnen mit einer Kontrollgruppe von 22 ProbandInnen (Ortelli et al., 2022). Sie befundete bei *Long COVID* PatientInnen im Mittelwert eine um 0,6mV reduzierte Amplitude der MEP mit verlängerter Innervationsstille (Ortelli et al., 2022). Des Weiteren konnte eine erhöhte motorische Reizschwelle des *Gyrus praecentralis* ohne veränderte zentrale kortikale Latenz festgestellt werden (Ortelli et al., 2022). Der periphere *Nervus ulnaris* schien dagegen unbeeinträchtigt von der Erkrankung zu sein, wodurch die Pathologie insbesondere zentral zu verordnen ist (Ortelli et al., 2022).

Da mit Hilfe der MEP die efferenten motorischen Bahnen ausgehend vom *Gyrus praecentralis* untersucht werden, dokumentieren die vorliegenden Ergebnisse eine Affektion der Pyramidenbahnen bei den betroffenen PatientInnen (Vogel and Aroyo, 2018). Eine veränderte Neurotransmission und eine dadurch erhöhte Reizschwelle des *Gyrus praecentralis* können mögliche Folgen der Erkrankung an SARS-CoV-2 und Ursache für motorische Störungen der ProbandInnen sein (Ortelli et al., 2022). Auch nach der Rekonvaleszenzphase wurden bei 33,3% der ProbandInnen pathologische MEP erhoben. Aufgrund dessen sollte ein längerfristiger Schaden der motorischen Bahnen in Längsschnittstudien weiter untersucht werden.

Die Prävalenz pathologischer Befunde im Blinkreflex fiel vergleichsweise geringer aus. So wurden in der Erstuntersuchung bei 16% der ProbandInnen auffällige Befunde diagnostiziert, im FU waren es nur noch 4% der Kohorte. PatientInnen mit einer Pathologie in der Erstuntersuchung erholten sich vollständig innerhalb der ersten drei Monate.

Dagegen wurden in der Studie von Rifino et al. deutlich mehr Auffälligkeiten im afferenten und efferenten Schenkel des Blinkreflexes bei ProbandInnen mit einem durch die Infektion hervorgerufenen GBS diagnostiziert (Rifino et al., 2021). Da die Studie dieser Arbeit viele PatientInnen mit milden Verläufen und subklinischen Auffälligkeiten einschloss, ist anzunehmen, dass Auffälligkeiten im Blink Reflex mit einem schweren Krankheitsverlauf korrelieren.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studie um Coşkun et al., in der 30 an SARS-CoV-2 infizierte PatientInnen ohne neurologische Beschwerden mit 30 gesunden ProbandInnen im Blinkreflex verglichen wurden (Coşkun et al., 2022).

Trotz der milden Verläufe zeigten 40% der PatientInnen einen auffälligen Befund im Blinkreflex im Gegensatz zu 3,33% pathologischer Befunde der Kontrollgruppe (Coşkun et al., 2022). Wie auch in dieser Studie analysiert wurde, können ZNS Veränderungen teilweise erst in der EPU demaskiert werden, obwohl die PatientInnen klinisch unauffällig erscheinen.

Mittels der Untersuchung des Blinkreflexes ist es möglich, neben dem afferenten Schenkel über den *Nervus trigeminus* und dem efferenten Schenkel über den *Nervus facialis*, ponto-medulläre Verschaltungen im Hirnstamm zu untersuchen (Vogel and Aroyo, 2018). Veränderungen in der Latenz im Blinkreflex können somit nicht nur über eine Schädigung der peripheren Nerven, sondern auch durch einen Befall des Hirnstammes verursacht werden.

Neben den Pathologien im Blinkreflex lässt die hohe Prävalenz von Anosmien und Aguesien auf eine Affektion des Hirnstammes bei betroffenen PatientInnen schließen (Harapan and Yoo, 2021, Nersesjan et al., 2021, Misra et al., 2021). In der Erst- und Nachuntersuchung konnten bei 17,4% bzw. 9,5% der PatientInnen neurologische Symptome der Hirnstammfunktion eruiert werden, wobei es sich primär um Anosmien und Aguesien handelte. Ursächlich dafür könnte eine transneuronale retrograde Dissemination des Virus über den *Nervus olfactorius* zum Hirnstamm und Gehirn möglich sein (Dubé et al., 2018).

Mit einer ähnlichen Fragestellung befasste sich die Studie von Cosentino et al., welche 16 SARS-CoV-2 PatientInnen mit Hyp- bzw. Anosmie mit 14 gesunden ProbandInnen verglich (Cosentino et al., 2022). Hierbei wurde mittels einer Untersuchung des elektrischen Masseterreflexes sowie des Blinkreflexes eine mögliche Schädigung des *Nervus trigeminus* und eine Affektion des Hirnstammes erforscht (Cosentino et al., 2022). Trotz auffälligem Masseterreflex fiel der Blinkreflex bei den infizierten PatientInnen größtenteils unauffällig aus (Cosentino et al., 2022). Interessanterweise konnte sogar ipsilateral eine erhöhte Amplitude der Reizantwort festgestellt werden (Cosentino et al., 2022). Die eruierten Daten sprechen somit eher für eine Schädigung des peripheren Astes *Nervus mandibularis* des *Nervus trigeminus* mit kompensatorischer Veränderung im Blinkreflex und keiner ausgehenden Schädigung des Hirnstammes (Cosentino et al., 2022).

Darüber hinaus sollen mittels SSEP die somatosensiblen Bahnen der PatientInnen untersucht werden. Es konnte eine Prävalenz pathologischer Befunde von 42,9% zu beiden Zeitpunkten ermittelt werden. Überraschenderweise normalisierten sich 83,3% der auffälligen Befunde, bei 62,5% der PatientInnen kamen neue pathologische Befunde hinzu. Eine gewisse Selektion kann jedoch auch dadurch bedingt sein, dass nur 14 ProbandInnen in der Erst- und Nachuntersuchung an einer Messung der SSEP teilnahmen.

Hintergrund der Durchführung der SSEP ist es, dass mittels dieser die somatosensiblen afferenten Leitungsbahnen ausgehend von peripheren Rezeptoren bis hin zum *Gyrus postcentralis* überprüft werden können (Vogel and Aroyo, 2018).

Dabei legen beschriebene Symptome wie Anosmien und Aguesien, Myalgien und Parästhesien von an SARS-CoV-2 Erkrankten die Vermutung nahe, dass neben peripheren Nerven auch das ZNS und insbesondere der *Gyrus postcentralis* von einer Neuroinvasion betroffen sein könnten (Nersesjan et al., 2021, Nalleballe et al., 2020, Zhu et al., 2020).

Im Zusammenhang mit den somatosensorischen Beschwerden von Kindern und Jugendlichen nach einer überstandenen SARS-CoV-2 Infektion untersuchten ForscherInnen mittels Quantitativer Sensorischer Testung die afferenten Nervenfasern unterschiedlicher Qualitäten (Eitner et al., 2022). Dabei konstatierten sie eine höhere Reizschwelle thermaler und mechanischer Stimuli im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, insbesondere in Bezug auf Wärme, Temperaturveränderungen und Vibration (Eitner et al., 2022). In den Untersuchungen diagnostizierten sie bei einem Drittel der ProbandInnen mindestens einen auffälligen somatosensorischen Parameter, bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer Infektion waren es sogar 40% (Eitner et al., 2022).

Die Ergebnisse legen nahe, dass das Virus über einen längeren Zeitraum eine somatosensorische Dysfunktion verursacht, welche zu den Beschwerden eines *Long COVIDs* beitragen kann (Eitner et al., 2022). Neben Störungen des peripheren Nervensystems ist es denkbar, dass Schädigungen von sensomotorischen Hirnarealen und afferenten Bahnen für die oben beschriebene Symptome verantwortlich sind. Diese Annahme sollte mit Hilfe von weiteren objektivierbaren Messverfahren untersucht werden.

Vergleicht man die Befunde der FSS mit den Ergebnissen der EPU in der Erst- und Nachuntersuchung, so scheinen die Ergebnisse zum Teil in beiden Untersuchungen zu divergieren. So wurden in der Erst- und Nachuntersuchung auffällige elektrophysiologische Messungen insbesondere bei unbeeinträchtigten FSS der Pyramidenbahn (21% und 24,1%) und FSS der Motorik (100% und 36,1%) erhoben.

In der Analyse mittels logistischer Regression konnte festgestellt werden, dass die Befunde der neurologischen Untersuchung und der EPU keine statistisch signifikante Korrelation aufweisen.

Da es sich bei den elektrophysiologischen Untersuchungen um klinisch erprobte, objektivierbare Messverfahren der Nervenbahnen handelt, scheinen Veränderungen des ZNS bei einem Teil der ProbandInnen erst durch elektrophysiologische Messungen demaskiert zu werden. Die beschriebene hohe Prävalenz von auffälligen Befunden in der EPU belegen somit die Notwendigkeit weitergehender Untersuchungsmethoden zur besseren Beurteilung des klinischen Verlaufs. Analog dazu zeigen andere Studien, dass subklinische Veränderungen bei PatientInnen mit milden Verläufen erst in der EPU ersichtlich werden (Ortelli et al., 2022, Coşkun et al., 2022, Eitner et al., 2022).

Nichtdestotrotz ist eine klinische neurologische Untersuchung essentiell, um einen Überblick über möglichen neurologischen Störungen zu erhalten.

Infolge des häufigen Auftretens von prolongierten Verläufen mit *Long COVID* Symptomatik scheinen elektrophysiologische Messungen erste Hinweise auf bestehende Affektionen des ZNS zu geben (Ortelli et al., 2022). Für diese Conclusio spricht die ermittelte hohe Prävalenz von 35,9% pathologischer Befunde in der EPU im FU nach drei Monaten.

.

4.3 Klinische Manifestation der Virusvarianten im Vergleich

Die im Laufe des Pandemiegeschehen entstehenden und für den Zeitraum dieser Studie relevanten Virusvarianten sind: der Wildtyp, die Virusvariante Alpha (B.1.1.7), die Virusvariante Beta (B.1.351), die Linie Delta (B.1.617.2) und die Virusvariante Omikron (B.1.1.529) (Tegally et al., 2021, Alpert et al., 2021, Mlcochova et al., 2021, Viana et al., 2022). Aufgrund der Tatsache, dass die Virusvariante Beta nur einen Patienten bzw. eine Patientin in der Erstuntersuchung betraf, wird diese nicht weiter beurteilt.

Da die neueren Virusvarianten über verbesserte Eigenschaften, wie eine erhöhte Affinität zum ACE2-Rezeptor oder eine verbesserte Immunevasion verfügen, liegt die Vermutung nahe, dass einzelne Varianten unterschiedliche Krankheitsverläufe mit veränderter Schwere der Erkrankung und Mortalität hervorrufen können (Lythgoe et al., 2021, Starr et al., 2020, Maslo et al., 2022).

Die meisten Studien beziehen sich primär auf klinische Parameter, wie die Dauer der Hospitalisierung, die Verlegung auf eine Intensivstation mit invasiver Beatmung, die Entstehung einer Pneumonie und Mortalitätsraten, um den Schweregrad einer Infektion zu klassifizieren (Ong et al., 2022, Lin et al., 2021, Funk et al., 2021, Nyberg et al., 2021, Fisman and Tuite, 2021, Riediker et al., 2022). Da jedoch wiederkehrend neurologische Symptome im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion erfasst wurden, zielt diese explorative Arbeit darauf ab, mögliche Muster bezüglich einer zentralen Affektion in der EPU innerhalb einzelner Virusvarianten zu erkennen.

Neben 57 PatientInnen mit diagnostizierter Ursprungsvariante nahmen 31 ProbandInnen mit der Virusvariante Alpha an dieser Studie teil. Die Variante Alpha zeigte in einer systematischen Übersichtsarbeit von 26 Studien eine höhere Transmission mit einer gesteigerten Hospitalisierungsrate und Anzahl an Intensivbehandlungen (Lin et al., 2021).

Die retrospektive Kohortenstudie von Funk et al. verglich die klinischen Daten von 19.995 PatientInnen mit Virusmutation mit 3.348 PatientInnen ohne vorliegende Mutation (Funk et al., 2021). Insgesamt 82,3% aller Virusvarianten ließen sich der Virusvariante Alpha zuordnen und waren mit einer gesteigerten Hospitalisierungsrate und einer häufigeren Intensivbehandlung assoziiert (Funk et al., 2021). Jedoch konnte auch festgestellt werden, dass diese PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen ohne Virusvariante seltener symptomatisch wurden (72,6% vs. 81,4%) (Funk et al., 2021).

Des Weiteren waren die PatientInnen im Schnitt sechs Jahre jünger und litten unter weniger Komorbiditäten (Funk et al., 2021).

Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie mittels der EPU eine deutliche Reduktion in der Häufigkeit pathologischer Befunde um mehr als die Hälfte in der Erst- und Nachuntersuchung befundet. So traten 58,7% der ZNS Pathologien bei PatientInnen mit der Ursprungsvariante auf, wohingegen nur 13,04% der Pathologien von PatientInnen mit der Variante Alpha stammten. In Folge der Nachuntersuchung fielen 64,29% aller Befunde bei PatientInnen mit der Ursprungsvariante pathologisch aus, in der Gruppe der ProbandInnen mit der Variante Alpha waren dagegen alle Befunde unauffällig. Darüber hinaus zeichnete sich bei der Virusvariante Alpha eine deutliche Tendenz zur Abnahme pathologischer Befunde in den Untersuchungen zu dem Blink Reflex, zu den MEP und SSEP ab. Im FU imponierten fast alle Befunde unauffällig. Einzig in den SSEP erschienen alle Befunde suspekt und machten 20% aller Pathologien aus, was aber auch an der geringen Fallzahl von zwei ProbandInnen liegen könnte.

Auch in der Betrachtung der virusspezifischen Quartale sank die Prävalenz von ZNS Affektionen von zuletzt 69,5% im vorherigen Quartal auf 30,4% und 38,9% in Q1 – Q2 2021.

Eine mögliche Erklärung für die Abnahme von ZNS Affektionen könnte das geringere Durchschnittsalter der ProbandInnen mit weniger Komorbiditäten sein (Funk et al., 2021). Jedoch wurden alle PatientInnen mit bereits bestehenden neurologischen Vorerkrankungen ungeachtet der Virusvariante von dieser Studie exkludiert.

Wie aus einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie von 52.759 SARS-CoV-2 PatientInnen ersichtlich wird, sinkt die Häufigkeit neurologischer Diagnosen im Verlauf des Pandemiegeschehens (Beretta et al., 2023). In der Studie von Beretta et al. erhielten in der ersten Pandemiewelle von März 2020 bis Juni 2020 noch 8,4% der SARS-CoV-2 PatientInnen eine neurologische Diagnose wie einen Apoplex oder eine Enzephalopathie (Beretta et al., 2023). Während der zweiten Pandemiewelle im Zeitraum von Juli 2020 bis Januar 2021 waren es 5% der PatientInnen und zuletzt in der dritten Pandemiewelle von Februar 2021 bis Juni 2021 sank die Zahl neurologischer Erkrankungen auf 3,3 % (Beretta et al., 2023).

Im Gegensatz zu dieser Studie wurde keine Vorselektion nach Komorbiditäten durchgeführt, wodurch ein Fünftel aller neurologisch auffälligen PatientInnen an einer neurologischen Komorbidität litt (Beretta et al., 2023).

Da die zweite und dritte Welle mit dem Auftreten der Virusvarianten Alpha und Delta einhergingen, stützen die Daten der Studie von Beretta et al. die in der EPU verzeichnete Reduktion der ZNS Affektionen unter der Variante Alpha.

Nichtdestotrotz persistierten während der zweiten und dritten Welle vermehrt kognitive Beeinträchtigungen über sechs Monate hinaus, weshalb die Entwicklung neurologischer Symptome im Krankheitsverlauf bei den neueren Virusvarianten nicht ausgeschlossen werden kann (Beretta et al., 2023). Außerdem wird ersichtlich, dass die Inzidenz neurologischer Komplikationen nicht mit einer Reduktion respiratorischer Beschwerden korreliert (Beretta et al., 2023). Wie bereits in anderen Studien beschrieben, stieg die Hospitalisierungsrate in der zweiten Welle um 61% und in der dritten Welle um 23,5% (Beretta et al., 2023). Somit erscheint plausibel, dass der Rückgang auffälliger Befunde in der EPU nicht gleichzusetzen ist mit einer Abnahme der Krankheitsschwere unter einer Infektion mit der Virusvariante Alpha.

Darüber hinaus berichten andere Studien von keiner signifikanten Abnahme neurologischer Beschwerden bei PatientInnen mit der Virusvariante Alpha.

Die retrospektive Kohortenstudie von Taquet et al. verglich die elektronischen Daten aus der Gesundheitsplattform TriNetX von insgesamt 1.284.437 SARS-CoV-2 PatientInnen mit einer Kontrollgruppe von PatientInnen mit einer anderen respiratorischen Erkrankung (Taquet et al., 2022). Untersucht wurden die ProbandInnen nach sechs Monaten und nach zwei Jahren auf 14 neurologische und psychiatrische Diagnosen (Taquet et al., 2022). Während sechs Monate nach einer SARS-CoV-2 Infektion eine Zunahme neurologischer und psychiatrischer Diagnosen zu verzeichnen war, normalisierte sich die Inzidenz nach zwei Jahren fast vollständig (Taquet et al., 2022).

Des Weiteren wurden Analysen bezüglich des Auftretens der Virusvarianten Alpha, Delta und Omikron durchgeführt, welche mit der Häufigkeit neurologischer und psychiatrischer Diagnosen kurz vor dem Auftreten der neuen Virusvarianten verglichen wurden (Taquet et al., 2022). Bezüglich der Virusvariante Alpha wurde eine Gegenüberstellung von 47.675 ProbandInnen mit einer Kontrollgruppe nach sechs Monaten durchgeführt (Taquet et al., 2022).

Hierbei offenbarte sich ein gleichbleibendes Risiko neurologischer und psychiatrischer Diagnosen vor und nach dem Auftreten der Variante Alpha (Taquet et al., 2022).

Die Ergebnisse widersprechen den Erkenntnissen dieser Arbeit, wonach die Virusvariante Alpha zu beiden Untersuchungszeitpunkten zu einer Reduktion der auffälligen Befunde in der EPU führte. Durch eine deutliche größere PatientInnenpopulation mit einer Vergleichsgruppe generiert die Studie von Taquet et al. aussagekräftige Ergebnisse. Dennoch basiert die Analyse ausschließlich auf 14 neurologischen und psychiatrischen Diagnosen und wurde retrospektiv vorgenommen. Wie bereits erwähnt, werden subklinische PatientInnen so außer Acht gelassen und es kann keine strukturierte neurologische Untersuchung mehr durchgeführt werden. Ob demzufolge deutlich mehr subklinische neurologische Auffälligkeiten bei der Virusursprungsvariante vorliegen, ist unklar.

Hinsichtlich der Entwicklung eines *Long COVIDs* unter der Virusvariante Alpha wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie 428 ProbandInnen mit zurückliegender SARS-COV-2 Infektion vor im Median 53 Tagen multidisziplinär untersucht und beurteilt (Spinicci et al., 2022). Die Kohorte setzte sich aus 245 PatientInnen mit der Virusursprungsvariante und 183 PatientInnen mit der Virusvariante Alpha zusammen (Spinicci et al., 2022). Interessanterweise trat bei beiden Virusvarianten quasi gleich oft eine *Long COVID* Symptomatik mit ähnlichen demographischen und klinischen Merkmalen auf (78% vs. 72%) (Spinicci et al., 2022). Mehr als ein Drittel der PatientInnen litt an Dyspnoe und/oder Fatigue (Spinicci et al., 2022). Nichtsdestotrotz konnten Unterschiede anderer neurologischer Symptome zwischen den zwei Gruppen ermittelt werden. PatientInnen mit der Linie Alpha erkrankten häufiger an Myalgien und kognitiven Funktionsstörungen (10% vs. 4% und 16% vs. 10%) (Spinicci et al., 2022). Dagegen sank die Inzidenz von Anosmien oder Dysguesien von 12% auf 2% (Spinicci et al., 2022).

Die Ergebnisse lassen sich in den elektrophysiologischen Befunden dieser Arbeit nicht reproduzieren, da bei PatientInnen mit der Virusvariante Alpha außer zwei unklassifizierbaren Auffälligkeiten der SSEP alle Befunde physiologisch waren.

Die Daten der Studie von Spinicci et al. basieren auf einer Datenerhebung mittels eines Fragebogens und einer körperlichen Untersuchung (Spinicci et al., 2022).

Trotz einer multidisziplinären Beteiligung der Fachbereiche der Infektiologie, Pulmologie, Kardiologie, Immunologie und Physiotherapie waren keine NeurologInnen an der Untersuchung beteiligt (Spinicci et al., 2022). Es ist zu vermuten, dass der neurologische Status nur orientierend erhoben wurde und die Beschreibung neurologischer Symptome größtenteils auf der subjektiven Einschätzung der ProbandInnen basiert. Möglicherweise ist es im Laufe der Pandemie zu einem verstärkten Bewusstsein neurologischer Symptome unter *Long COVID* gekommen. Des Weiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der klinische Befund und die EPU nicht statistisch signifikant miteinander korrelieren. So ist es möglich, dass Pathologien erst in der EPU ersichtlich werden.

Trotzdem umfasst die Studie von Spinicci et al. eine deutlich größere PatientInnenkohorte als diese Studie. Aufgrund dessen ermöglichen die elektrophysiologischen Daten der vorliegenden Arbeit mit maximal sieben PatientInnen mit der Virusvariante Alpha nur das Erheben einer Tendenz.

Die im Oktober 2020 entstandene Linie Delta dominierte bis zum Auftreten der Variante Omikron das Pandemiegeschehen. In diesem Zeitraum nahmen 29 PatientInnen mit diagnostizierter Virusvariante Delta an dieser Studie teil.

Die retrospektive Kohortenstudie von Ong et al. untersuchte die Gesundheitsdaten von 189 PatientInnen mit der Virusvariante Alpha und 464 PatientInnen mit der Virusvariante Delta mit dem Fokus auf dem Schweregrad der Erkrankung (Ong et al., 2022). Die Ergebnisse wurden mit 846 KontrollprobandInnen mit der Virusursprungsvariante verglichen (Ong et al., 2022). Hierbei konstatierten sie bei der Variante Delta einen schwereren Krankheitsverlauf, gemessen an einem höheren Sauerstoffbedarf, einer häufigeren Intensivbehandlung und einer höheren Mortalitätsrate (Ong et al., 2022).

Die retrospektive Kohortenstudie von Fisman und Tuite untersuchte die Daten von 212.332 SARS-CoV-2 PatientInnen mit unterschiedlicher Virusvariante (Fisman and Tuite, 2021). Bezüglich der Virusvariante Delta befundete sie eine um 108% erhöhte Hospitalisierungsrate, eine um 234% erhöhte Anzahl an Intensivbehandlungen und eine um 132% gesteigerte Mortalitätsrate im Vergleich zu der Virusursprungsvariante (Fisman and Tuite, 2021). Des Weiteren waren die mit der Variante Delta infizierten PatientInnen im Schnitt älter und wiesen mehr Komorbiditäten auf als PatientInnen mit den Varianten Alpha, Beta und der Ursprungsvariante (Ong et al., 2022).

Außerdem litten diese PatientInnen öfter an einer Pneumonie und benötigten eine Sauerstofftherapie (Ong et al., 2022).

Obwohl das schwerere Krankheitsbild einer Infektion mit der Delta Variante eine gesteigerte ZNS Beteiligung vermuten lässt, konnte ein deutlicher Rückgang der pathologischen Befunde in der EPU festgestellt werden. So traten nur noch 2,2% der Pathologien im ZNS in der Erstuntersuchung bei ProbandInnen mit dieser Variante auf. Ebenfalls erschienen der Blink Reflex und das SSEP vollständig unauffällig und es ließen sich nur 6,9% aller pathologischen Befunde im MEP auf PatientInnen mit der Variante Delta zurückführen. Im FU zeigten sich in ausgewählten Untersuchungsverfahren vergleichsweise mehr Pathologien in der EPU. In der Gegenüberstellung zu der Virusvariante Alpha imponierten deutlich mehr ZNS Auffälligkeiten (21,4% vs. 0%) sowie mehr Pathologien der SSEP (30% vs. 20%). Nichtsdestotrotz wurden weniger Pathologien im ZNS und in den SSEP bei PatientInnen mit der Variante Delta als bei PatientInnen mit der Ursprungsvariante, befundet (21,4% vs. 64,3%, 30% vs. 40%). Die Untersuchungen der MEP und des Blinkreflexes waren alle ohne pathologischen Befund. Es ist jedoch anzumerken, dass im FU die Fallzahl der ProbandInnen mit der Virusvariante Delta ebenfalls stark reduziert war.

Ergänzend dazu sank die Prävalenz der ZNS Affektionen in den virusspezifischen Quartalen Q3 – Q4 2021 auf 0% und 7,7% ab.

Wie bereits beleuchtet, konnte in der Studie von Beretta et al. im Laufe des Pandemiegeschehens eine Reduktion neurologischer Diagnosen erhoben werden (Beretta et al., 2023). Die geringste Inzidenz von 3,3% betraf die dritte Welle und beschreibt insbesondere PatientInnen mit der Virusvariante Delta (Beretta et al., 2023). Eine sehr ähnliche Dynamik mit kontinuierlicher Abnahme elektrophysiologischer Auffälligkeiten ist aus dieser Studie ersichtlich.

Im Gegensatz dazu assoziierte die Studie von Taquet et al. 44.835 PatientInnen mit der Linie Delta mit einem erhöhten Risiko neurologischer Beschwerden, wie Angststörungen, Insomnien, kognitive Defizite, Epilepsien und Schlaganfälle bei einem geringeren Risiko einer Demenzentwicklung (Taquet et al., 2022).

Neben einer relativ geringen Fallzahl von ProbandInnen mit der Virusvariante Delta, könnte auch der geringere Anteil von 11,4% der PatientInnen auf der Intensivstation eine Erklärung dafür sein, warum weniger ZNS Affektionen in dieser Studie verzeichnet wurden. Da die Virusvariante Delta nachweislich zu einer höheren Intensivbehandlung führt, sollten elektrophysiologische Untersuchungen vermehrt auch bei PatientInnen in diesem Bereich durchgeführt werden (Taquet et al., 2022, Fisman and Tuite, 2021, Ong et al., 2022).

Bezüglich der Auswirkung der Virusvarianten auf *Long COVID* konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metanalyse von 51 Studien die Häufigkeiten verschiedener Symptome analysiert werden (Du et al., 2022). Im Vergleich zu der Kohortenstudie von Spinicci et al. wurden neben der Virusursprungsvariante und der Variante Alpha auch die Varianten Delta und Omikron berücksichtigt (Du et al., 2022). Betrachtet man die gemittelte Prävalenz aller Symptome eines *Long COVIDs*, so sank diese bei PatientInnen mit der Virusvariante Delta im Vergleich zu der Ursprungsvariante von 52,1% auf 34,6% (Du et al., 2022). Jedoch lag die gemittelte Prävalenz von einem oder mehr Symptomen bei der Variante Alpha mit 65,8% am höchsten, darunter fielen neben respiratorischen Beschwerden insbesondere die Fatigue (Du et al., 2022).

Hinsichtlich neurologischer Symptome traten Muskelschwächen, Myalgien, Verwirrtheit und Schwindel, Anosmien und Aguesien, Parästhesien und Insomnien unter allen berücksichtigten Virusvarianten bei einer Infektion mit der Linie Delta am seltensten auf (Du et al., 2022). Beispielhaft konnte die Prävalenz von Myalgien bei der Virusvariante Alpha von 22,8% und bei der Virusvariante Delta von 5,1% gemittelt werden (Du et al., 2022).

Ähnlich wie in dieser Studie wurden jedoch zahlenmäßig mehr PatientInnen mit der Virusursprungsvariante in die Auswertung mit eingeschlossen. So wurden für die Virusursprungsvariante 38 Studien in die Metaanalyse mit einbezogen, jedoch nur drei Studien für die Virusvarianten Alpha und Delta sowie fünf Studien für die Virusvariante Omikron berücksichtigt (Du et al., 2022). Dementsprechend kann der Vergleich zwischen den verschiedenen Virusvarianten durch die geringe Fallzahl verfälscht sein und es werden umfassendere Kohortenstudien für aussagekräftigere Ergebnisse benötigt.

Die für diese Studie kontemporäre Virusvariante Omikron aus Südafrika dominierte seit September 2021 das Pandemiegeschehen und ist mit 29 ProbandInnen vertreten.

Trotz einer erhöhten Infektiosität zeigte sich in Studien ein insgesamt milderer Krankheitsbild. Ähnlich wie bei der vorherigen Virusvariante Delta konnte mittels einer statistischen Modellierung der aerogenen Virusemission bei PatientInnen mit der Variante Omikron gezeigt werden, dass diese PatientInnen im Vergleich zu der Virusursprungsvariante deutlich ansteckender sind (Riediker et al., 2022).

Betrachtet man dagegen den klinischen Verlauf einer solchen Infektion, so zeigen retrospektive Kohortenstudien, dass die PatientInnen in der Gegenüberstellung zu vorherigen Virusvarianten im Schnitt jünger sind und an weniger Komorbiditäten leiden (Maslo et al., 2022, Meo et al., 2021, Zhang et al., 2023). Die Erkrankung verläuft meist milde: mit Kopfschmerzen, Fieber, Husten und Müdigkeit (Meo et al., 2021, Maslo et al., 2022, Zhang et al., 2023). In einer retrospektiven Studie von Zhang et al. waren von 2541 PatientInnen mit der Virusvariante Omikron 41,72% asymptomatisch, die restlichen 58,28% der PatientInnen waren nur mild oder moderat betroffen (Zhang et al., 2023).

Im Gegensatz zu der vorangehenden Variante Delta konnte die retrospektive Studie von Maslo et al. zeigen, dass nur noch 18,5% anstatt 29,9% der hospitalisierten PatientInnen auf der Intensivstation therapiert werden mussten und der Bedarf einer Sauerstofftherapie von 74% auf 17,6% sank (Maslo et al., 2022). Die Daten bezogen sich auf 4.400 hospitalisierte PatientInnen der dritten Welle (Delta) und 971 hospitalisierte PatientInnen der vierten Welle (Omikron) (Maslo et al., 2022).

Eine Abnahme der Krankheitsschwere zeichnete sich auch in den vorliegenden elektrophysiologischen Befunden ab, es konnte eine deutliche Reduktion der Auffälligkeiten im Vergleich zu der Ursprungsvariant beobachtet werden. Vergleicht man die Ergebnisse der EPU der Varianten Delta und Omikron, so sind hingegen keine bedeutenden Unterschiede zu erkennen. In der Erstuntersuchung stammten 6,5% der ZNS Auffälligkeiten von PatientInnen mit der Variante Omikron, beim Blinkreflex waren alle Befunde dieser Variante physiologisch. Bezüglich der MEP ließen sich nur 3,5% der suspekten Ergebnisse PatientInnen mit der Variante Omikron zuschreiben. Im Gegensatz dazu machten die pathologischen Befunde der SSEP dieser ProbandInnen ein Fünftel aller Pathologien der SSEP aus. Jedoch ist abermals zu beachten, dass in dieser Untersuchung die Fallzahlen der ProbandInnen mit den Varianten Alpha und Delta sehr gering waren.

Angesichts des späteren Auftretens der Variante Omikron Ende 2021 und der ersten bestätigten Fälle im Universitätsklinikum Düsseldorf Anfang des Jahres 2022 war es bis zum Ende des Zeitraums der Studie nicht möglich, PatientInnen mit dieser Variante im FU nach drei Monaten einzubinden. Da jedoch weitere Untersuchungen über den Zeitraum hinaus durchgeführt wurden, werden zukünftig weitere Erkenntnisse generiert werden.

In der Betrachtung der virusspezifischen Quartale stieg die Prävalenz der ZNS Affektionen im Quartal Q1 2022 auf 13,5% und war somit höher als im vorherigen Quartal. Vergleichsweise fiel sie jedoch bei einer ungefähr gleichen Anzahl von 43 ProbandInnen deutlich geringer aus, als die ermittelte Prävalenz in Q4 2020 der Virusursprungsvariante.

Die Befunde decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Taquet et al., in der nach dem Auftreten der Variante Omikron bei 39.845 PatientInnen keine merkliche Veränderung des neurologischen und neuropsychiatrischen Risikos festgestellt werden konnte (Taquet et al., 2022). Ausgenommen davon waren ein erhöhtes Risiko einer Demenz, affektiver Störungen sowie Nerven-, Nervenwurzel- und Plexus Erkrankungen (Taquet et al., 2022). Während sich Plexus Erkrankungen und Nervenwurzelschäden auf das PNS beziehen, wird nicht ersichtlich, inwiefern Nervenschäden eine zentrale Affektion widerspiegeln.

Neben einer beschriebenen Abnahme der Symptomlast und der Ergebnisse in der EPU, belegt die pathomorphologische Untersuchung des ZNS transgener Mäuse einen reduzierten Neurotropismus der Virusvariante Omikron (Seehusen et al., 2022). Obwohl bei den vorherigen Varianten eine Neuroinvasion über den *Bulbus olfactorius* auf Neurone in basale Anteile des Gehirns und des Rückenmarks festgestellt werden konnte, ließen sich die Befunde bei der Linie Omikron nicht reproduzieren (Seehusen et al., 2022). Es wird vermutet, dass diese Variante durch das stark veränderte Spikeprotein eine geringere Bindungsaffinität zu Neuronen hat (Seehusen et al., 2022).

Im Gegensatz dazu konstatiert eine multizentrische Kohortenstudie eine Zunahme von Enzephalitiden und Enzephalopathien bei PatientInnen auf neurologischen Abteilungen während der Omikron-Welle (Lu et al., 2023).

Dafür wurden 722 PatientInnen zwischen dem 12. Dezember 2022 bis 12. Januar 2023 mit einer Kontrollgruppe von 904 PatientInnen mit einem Krankenhausaufenthalt ein Jahr zuvor verglichen (Lu et al., 2023). Die Autoren beschreiben eine Zunahme neurologischer Symptome, welche sich innerhalb von sieben Tagen nach Aufnahme manifestierten (15,4% vs. 23,4%) (Lu et al., 2023). Das Auftreten von Enzephalitiden verdoppelte sich fast von 6,1% auf 10,9%, die Häufigkeit der Enzephalopathien vervierfachte sich sogar von 1% auf 3,9% (Lu et al., 2023). Dahingegen blieb die Inzidenz zerebrovaskulärer Erkrankungen gleich, zu beiden Zeitpunkten waren ein Viertel der PatientInnen davon betroffen (Lu et al., 2023). Demgegenüber wurde eine Abnahme von Bewegungsstörungen von 2,8% auf 0,6% sowie von Demenzerkrankungen von 2,5% auf 1,4% während der Omikron-Welle beschrieben (Lu et al., 2023).

Trotz der differenzierten Betrachtung neurologischer Diagnosen vor und nach dem Auftreten der Virusvariante Omikron wurden nur 55% der ProbandInnen positiv auf eine SARS-CoV-2 Infektion getestet (Lu et al., 2023). Darüber hinaus waren alle PatientInnen der Kontrollgruppe vor einem Jahr negativ getestet worden (Lu et al., 2023). Demzufolge ermöglicht die Studie von Lu et al. keinen direkten Vergleich zu vorherigen Virusvarianten, sondern liefert lediglich Daten für eine neurologische Beteiligung unter einer SARS-CoV-2 Infektion, welche bei der Virusvariante Omikron nicht ausgeschlossen werden kann. Da jedoch 45% der PatientInnen eine negative PCR aufwiesen, müssen weitere Störfaktoren berücksichtigt werden (Lu et al., 2023).

Des Weiteren konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Kindern und Jugendlichen eine Zunahme neurologischer Symptome unter der Virusvariante Omikron verzeichnet werden (Sahin et al., 2023). Hierfür wurden 63 PatientInnen mit der Virusursprungsvariante, 24 PatientInnen mit der Variante Alpha, 93 PatientInnen mit der Variante Delta und 103 PatientInnen mit der Variante Omikron miteinander verglichen (Sahin et al., 2023). In der Gegenüberstellung von Kindern mit einer Infektion durch die Variante Delta stieg die Inzidenz neurologischer Symptome von 14,5% auf 31,1% unter der Variante Omikron (Sahin et al., 2023). Dagegen eruierten Sahin et al. eine verhältnismäßige Abnahme respiratorischer Beschwerden in der Gegenüberstellung mit der Virusursprungsvariante (65,1% vs. 41,7%) und eine Reduktion gastrointestinaler Symptome im Vergleich zu der Variante Delta (41,9% vs. 22,3%) (Sahin et al., 2023).

Die Ergebnisse sind nicht direkt mit dieser Studie vergleichbar, da hierfür nur erwachsene ProbandInnen eingeschlossen wurden. Da PatientInnen mit der Virusvariante Omikron im Schnitt jünger sind, ist es möglich, dass sich neurologische Symptome vermehrt bei Kindern und Jugendlichen manifestieren (Maslo et al., 2022, Meo et al., 2021). Trotzdem beziehen sich die Ergebnisse der Studie von Sahin et al. auf retrospektive Daten, wodurch eine systematische neurologische Untersuchung aller Kinder und Jugendlichen nicht mehr durchgeführt werden konnte.

Summa summarum lassen die Ergebnisse dieser Arbeit eine Tendenz zur Abnahme zentraler Affektionen im Laufe des Pandemiegeschehens erkennen. Zumal klinische Studien ein heterogenes Bild neurologischer Symptome zeichnen, kann noch keine definitive Aussage über den Neurotropismus der Virusvarianten und seine Folgen getroffen werden.

4.4 Kritische Bewertung und Limitationen der Studie

In der klinischen Studie wurde eine PatientInnenkohorte von 184 Personen mittels einer ausführlichen neurologischen, neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungsbatterie auf mögliche (sub-)klinische Auswirkungen einer SARS-CoV-2 Infektion im infektiösen und post-infektiösen Stadium untersucht. Des Weiteren zielt die Arbeit darauf ab, die zentrale Beteiligung bei verschiedenen Virusvarianten mittels der EPU zu beurteilen.

Diese Studie zeichnet sich dadurch aus, dass die Ergebnisse auf standardisierten und objektivierbaren Testverfahren fußen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Einsatz elektrophysiologischer Messverfahren in der Erforschung von SARS-CoV-2 in der Studienlage stark unterrepräsentiert, obgleich diese Messverfahren zuverlässige Aussagen über die zentralen Nervenbahnen geben können (Guerrero et al., 2021, Misra et al., 2021).

Jedoch hat die Studie auch ihre Limitationen, die im Folgenden aufgeführt und beschrieben werden.

Zunächst einmal besteht eine bedeutende Einschränkung durch die fehlende Kontrollgruppe. Angedacht war die Rekrutierung von PatientInnen mit Pneumonie anderer Ätiologie, die jedoch an der zu geringen Fallzahl von 13 ProbandInnen bei 91 möglichen PatientInnen scheiterte. An dem FU nach drei Monaten nahmen nur drei KontrollprobandInnen teil. Vermutlich nahm die Anzahl respiratorischer Erkrankungen aufgrund der Maßnahmen zur Kontrolle des Pandemiegeschehens stark ab, wodurch deutlich weniger PatientInnen eine krankenhauspflichtige Pneumonie entwickelten. Zu ähnlichen Ergebnissen einer reduzierten Inzidenz respiratorischer Infekte kamen auch andere Studien (Geng et al., 2021, Liu et al., 2023). Um eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten, ist es empfehlenswert, weitere Studien mit einer Kontrollgruppe durchzuführen.

Des Weiteren lagen durch die Untersuchung von PatientInnen zum Zeitpunkt einer gesicherten Infektion keine vorherigen neurologischen, neuropsychologischen oder elektrophysiologischen Befunde vor. Um mögliche, bereits bestehende Beschwerden auszuschließen, wurden PatientInnen mit neurologischen bzw. neuropsychiatrischen Vorerkrankungen exkludiert. Nichtsdestotrotz kann eine Dunkelziffer bestehender subklinischer neurologischer Beschwerden insbesondere bei älteren ProbandInnen nicht ausgeschlossen werden.

Daran anknüpfend ist die Intensivbehandlung ein weiterer Einflussfaktor neurologischer Manifestationen, welche nachweislich das Risiko einer CIP erhöht (Zink et al., 2009). Hierbei handelt es sich um eine betont distale, axonale, sensomotorische Nervenschädigung bzw. eine akute primäre Myopathie, welche bei 70-80% schwerstkranker PatientInnen beobachtet wird (Zink et al., 2009). Neben einer respiratorischen Insuffizienz, Muskelatrophien und einem geminderten Reflexniveau zeigen elektrophysiologische Messungen im ENG und EMG eine neuromuskuläre Dysfunktion (Zink et al., 2009).

In diesem Zusammenhang konnte die Studie von Frithiof et al. zeigen, dass PatientInnen mit einer SARS-CoV-2 Infektion auf der Intensivstation deutlich häufiger an einer CIP erkranken (Frithiof et al., 2021).

Obwohl aus den resultierenden Myopathien ein signifikanter Einfluss auf die MEP denkbar ist, betrifft die CIP insbesondere das PNS und spielt eine untergeordnete Rolle in der Beteiligung des ZNS (Zink et al., 2009).

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich nur 13,6% der PatientInnen auf der Intensivstation befanden und somit der größte Teil der Messungen nicht von einer Intensivbehandlung verfälscht wurde.

Außerdem ist es sinnvoll, neben stationären PatientInnen auch PatientInnen im ambulanten Bereich mit einzubinden bzw. auch asymptomatische PatientInnen zu untersuchen, um mögliche Unterschiede feststellen zu können. Die Fragestellung der Studie bezog sich ausschließlich auf stationäre PatientInnen, da eine Rekrutierung bei bestehenden Quarantäneregeln im ambulanten Bereich deutlich erschwert war.

Wichtig für eine longitudinale Untersuchung ist die Wiederholung der Untersuchungsbatterie nach drei Monaten, um in Anlehnung an das *Long COVID* fortbestehende bzw. neu aufgetretene Symptome zu diagnostizieren (Garrigues et al., 2020, Mahmud et al., 2021, Munblit et al., 2021). Leider partizipierte nur knapp die Hälfte (N=86 von 170) der überlebenden PatientInnen an der Nachuntersuchung. Dabei deckt sich die hohe Abbruchquote mit anderen Studien (Miskowiak et al., 2021). Die Zahl der PatientInnen, die davon an einem telefonischen Fragebogen teilnahmen, betrug 39. Insgesamt 47 PatientInnen partizipierten an den Untersuchungen vor Ort. Durch die geringere Fallzahl in der Nachuntersuchung ist eine Selbstselektion nicht auszuschließen. So ist es denkbar, dass insbesondere ProbandInnen mit bestehenden Beschwerden nach drei Monaten an einem FU teilnahmen. Dem entsprechend wiesen die PatientInnen in der Nachuntersuchung eine höhere MRS auf.

Jedoch konnte trotz der hohen Abbruchquote keine nachweisliche Differenz in der Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten in der Erst- und Nachuntersuchung eruiert werden.

Des Weiteren scheinen die in der Erst- und Nachuntersuchung erhobenen klinischen Befunde nur zum Teil in der EPU reproduzierbar zu sein. Auf der anderen Seite können subklinische Auffälligkeiten bei unauffälligen FSS erst in der EPU demaskiert werden. Abweichungen in den Befunden können durch unterschiedlichen Schwerpunkten in der klinischen Untersuchung, oder aber auch durch Messungenauigkeiten bedingt sein. Um Ungenauigkeiten in den Ergebnissen zu reduzieren, werden größere Stichproben benötigt. Nichtsdestotrotz haben elektrophysiologische Befunde eine klinische Relevanz und sind bei korrekter Durchführung im Vergleich zur klinischen Untersuchung objektivierbarer.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen mögliche Unterschiede in der Ausprägung neurologischer Beschwerden innerhalb der einzelnen Virusvarianten herauskristallisiert werden. Da es sich teils um sehr kleine Stichprobengrößen handelt, sind die Ergebnisse explorativer Natur und müssen in größeren Studienpopulationen weiter untersucht werden.

Konfundierende Variablen, wie verbesserte Therapiestrategien und die Implementierung von Impfstoffen, können nicht ausgeschlossen werden. Betrachtet man die weltweit klinisch relevanten Impfstoffe gegen das Virus, so zeigen diese eine Reduktion einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion von über 50% (Hadj Hassine, 2022). Bezüglich der neueren Virusvarianten Delta und Omikron eruierten ForscherInnen eine deutliche Abnahme der Inzidenz und Mortalitätsrate bei vollständig immunisierten Personen (Johnson et al., 2022). Dennoch waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 66,3% der PatientInnen ungeimpft, 2,7% der PatientInnen unvollständig immunisiert und 30% der PatientInnen vollständig geimpft bzw. geboostert. Somit waren die Ergebnisse der Studie zum Großteil von einem Impfschutz der PatientInnen unbeeinflusst.

Auch wenn die Impfquote im weiteren Pandemieverlauf deutlich anstieg, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass der Selektionsdruck zu impfesistenten Virusvarianten führen kann. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Impfung mittels des mRNA Impfstoffes *Corminaty* bei der Variante Omikron im Vergleich zu der Variante Delta zwölfmal weniger effizient den Eintritt in die Zelle verhindert (Hoffmann et al., 2022, Chen et al., 2022). Ausschlaggebend dafür scheinen Mutationen im Rezeptorbindungsprotein zu sein, wodurch die Fähigkeit einer Immunevasion bei der Variante Omikron 14 mal höher ist, als bei der Variante Delta (Chen et al., 2022).

Da nichtdestotrotz eine starke Abnahme pathologischer Befunde in der EPU bei der Linie Omikron eruiert werden konnten, scheinen weitere Faktoren für einen milderen klinischen Verlauf ausschlaggebend zu sein.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend konnte eine hohe Prävalenz von ZNS Affektionen bei stationären an SARS-CoV-2 erkrankten PatientInnen im infektiösen und post-infektiösen Stadium nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse sind mittels elektrophysiologischer Messungen und klinischer Scores objektivierbar und geben einen Anhaltspunkt für schwerere und prolongierte Verläufe.

Persistierende Beschwerden über einen Zeitraum von drei Monaten zeigen sich als elektrophysiologisches Korrelat des *Long COVIDs* und sind möglicherweise irreversibel.

In der neurologischen Untersuchung wurden bei 49,6% der ProbandInnen in der Erstuntersuchung und bei 62,4% der ProbandInnen im FU auffällige Scores verzeichnet. Zusätzlich dazu konnten mittels der EPU bei 33% der PatientInnen in der Erstuntersuchung und bei 35,9% der PatientInnen im FU suspekte Befunde ermittelt werden.

Da die Beschwerden auch nach drei Monaten persistierten und teils neue Auffälligkeiten dazu kamen, belegen die Daten das Auftreten eines *Long COVIDs* (Munblit et al., 2021, Mahmud et al., 2021, Premraj et al., 2022).

Ein Drittel der ProbandInnen litten an subklinischen Beschwerden, welche erst mittels elektrophysiologische Messverfahren demaskiert werden konnten. Objektivierbare Messverfahren scheinen somit ein wichtiges Werkzeug in der Diagnostik von ZNS Affektionen im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion zu sein.

In der Auswertung der elektrophysiologischen Daten in Bezug auf die Virusvariante wurde bei der Variante Alpha eine Halbierung der pathologischen Befunde im Vergleich zu der Ursprungsvariante befundet. Obwohl die Variante Delta mit einer erhöhten Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate assoziiert ist, schienen die Auffälligkeiten in der EPU mit Ausnahme der SSEP im FU weiter abzunehmen. Bezüglich der Virusvariante Omikron mit beschriebenem milderem Verlauf lagen in der Erstuntersuchung ähnlich viele auffällige Messungen wie bei der Virusvariante Delta vor. Eine Ausnahme hiervon bildet die erhöhte Prävalenz suspekter SSEP in der Erstuntersuchung. Da die Entwicklung eines *Long COVIDs* auch nach einer Infektion mit der Variante Omikron beschrieben wurde, sollen diese PatientInnen im weiteren Studienverlauf ebenso nach drei Monaten untersucht werden.

Die *PROGNOSE* Studie ist Grundlage dieser Arbeit und hat darüber hinaus das Ziel, Pathologien des peripheren Nervensystems mittels der ENG und Pathologien des autonomen Nervensystems mittels des sympathischen Hautreflexes zu detektieren. Außerdem ist ein weiteres Ziel der Studie die Ermittlung kognitiver Störungen durch neuropsychiatrische Tests, um ein breites Spektrum neurologischer Beschwerden im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion abzudecken.

Genauerer Ergebnisse und Analysen sind Teil weiterer Dissertationsarbeiten sowie Teil des Papers von Balloff et al.

Im weiteren Studienentwurf durchläuft die PatientInnenkohorte nach neun und zwölf Monaten erneut eine ausführliche neurologische, neuropsychologische und elektrophysiologische Untersuchungsbatterie. Die Ergebnisse werden insofern relevant sein, dass sie irreversible ZNS Affektionen bestätigen oder negieren und exaktere Rückschlüsse auf Langzeitfolgen geben können. Wie bereits in der zweijährigen longitudinalen Studie von Taquet et al. verzeichnet werden konnte, bestehen über mehrere Jahre hinweg erhöhte Prävalenzen psychiatrischer und kognitiver Störungen im Rahmen eines *Long COVIDs* (Taquet et al., 2022). Diese scheinen auch bei den aktuellen Virusvarianten aufzutreten (Taquet et al., 2022).

Um weitere Ergebnisse mit höherer Aussagekraft zu generieren, werden in künftigen Studien eine Kontrollkohorte zur besseren Vergleichbarkeit benötigt. Bestenfalls werden die neurologischen und elektrophysiologischen Befunde bereits vor einer Infektion erhoben. Außerdem sollten zukünftige Studien die ambulanten Verläufe fokussieren, da auch PatientInnen mit milden Krankheitsverläufen eine *Long Covid* Symptomatik nach der Rekonvaleszenz entwickeln können (Eitner et al., 2022).

Bedingt durch die rasche Dynamik des Pandemiegeschehens, bei sich stetig wandelnden Virusvarianten auf der einen Seite, sowie besseren Therapie- und Präventionsmaßnahmen auf der anderen Seite, ist die Untersuchung von SARS-CoV-2 PatientInnen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und bedarf weiterer Studien. Neben der klinischen Untersuchung von PatientInnen ist eine erweiterte Diagnostik empfehlenswert, um ZNS Affektionen frühzeitig zu erkennen. Ziel ist es, eine Prognose über daraus resultierende kritische Verläufe und Langzeitfolgen zu treffen und Betroffene adäquat behandeln zu können.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ALKODAYMI, M. S., OMRANI, O. A., FAWZY, N. A., SHAAR, B. A., ALMAMLOUK, R., RIAZ, M., OBEIDAT, M., OBEIDAT, Y., GERBERI, D., TAHA, R. M., KASHOUR, Z., KASHOUR, T., BERBARI, E. F., ALKATTAN, K. & TLEYJEH, I. M. 2022. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 28, 657-666.
- ALPERT, T., BRITO, A. F., LASEK-NESELQUIST, E., ROTHMAN, J., VALESANO, A. L., MACKAY, M. J., PETRONE, M. E., BREBAN, M. I., WATKINS, A. E., VOGELS, C. B. F., KALINICH, C. C., DELLICOUR, S., RUSSELL, A., KELLY, J. P., SHUDT, M., PLITNICK, J., SCHNEIDER, E., FITZSIMMONS, W. J., KHULLAR, G., METTI, J., DUDLEY, J. T., NASH, M., BEAUBIER, N., WANG, J., LIU, C., HUI, P., MUYOMBWE, A., DOWNING, R., RAZEQ, J., BART, S. M., GRILLS, A., MORRISON, S. M., MURPHY, S., NEAL, C., LASZLO, E., RENNERT, H., CUSHING, M., WESTBLADE, L., VELU, P., CRANEY, A., CONG, L., PEAPER, D. R., LANDRY, M. L., COOK, P. W., FAUVER, J. R., MASON, C. E., LAURING, A. S., ST GEORGE, K., MACCANNELL, D. R. & GRUBAUGH, N. D. 2021. Early introductions and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. *Cell*, 184, 2595-2604.e13.
- AUGUSTO, G., MOHSEN, M. O., ZINKHAN, S., LIU, X., VOGEL, M. & BACHMANN, M. F. 2022. In vitro data suggest that Indian delta variant B.1.617 of SARS-CoV-2 escapes neutralization by both receptor affinity and immune evasion. *Allergy*, 77, 111-117.
- AYOUBKHANI, D., KHUNTI, K., NAFILYAN, V., MADDOX, T., HUMBERSTONE, B., DIAMOND, I. & BANERJEE, A. 2021. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *Bmj*, 372, n693.
- BALLOFF, C., BANDLOW, C., BERNHARD, M., BRANDENBURGER, T., BLUDAU, P., ELBEN, S., FELDT, T., HARTMANN, C. J., HEINEN, E., INGWERSEN, J., JANSEN, C., JENSEN, B.-E. O., KINDGEN-MILLES, D., LUEDDE, T., PENNER, I.-K., SLINK, I., STRAMM, K., TELKE, A.-K., TIMM, J., VETTERKIND, L., VOLLMER, C., WOLFF, G., SCHNITZLER, A., MEUTH, S. G., GROISS, S. J. & ALBRECHT, P. 2023. Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments. *Scientific Reports*, 13, 19619.
- BELLELLI, G., MORANDI, A., DAVIS, D. H., MAZZOLA, P., TURCO, R., GENTILE, S., RYAN, T., CASH, H., GUERINI, F., TORPILLIESI, T., DEL SANTO, F., TRABUCCHI, M., ANNONI, G. & MACLULLICH, A. M. 2014. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*, 43, 496-502.
- BERETTA, S., CRISTILLO, V., CAMERA, G., MOROTTI COLLEONI, C., PELLITTERI, G., VITI, B., BIANCHI, E., GIPPONI, S., GRIMOLDI, M., VALENTE, M., GUTTMANN, S., COTELLI, M. S., PALUMBO, P., GELOSA, G., MELETTI, S., SCHENONE, C., OTTAVIANI, D., FILIPPI, M., ZINI, A., BASILICO, P., TANCREDI, L., CORTELLI, P., BRAGA, M., DE GIULI, V., SERVIDEI, S., PAOLICELLI, D., VERDE, F., CAPRONI, S., PISANI, A., LO RE, V., MASSACESI, L., ROCCATAGLIATA, D. V., MANGANOTTI, P., SPITALERI, D., FORMENTI, A., PICCOLI, M., MARINO, S., POLVERINO, P., AGUGLIA, U., ORNELLO, R., PEREGO, E., SICILIANO, G., MERLO, P., CAPOBIANCO, M., PANTONI, L., LUGARESI, A., ANGELOCOLA, S., DE ROSA, A., SESSA, M., BEGHI, E., AGOSTONI, E. C., MONACO, S., PADOVANI, A., PRIORI, A., SILANI, V., TEDESCHI, G. & FERRARESE, C. 2023. Incidence and Long-term Functional Outcome of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 Infected With Pre-Omicron Variants. *Neurology*, 101, e892-e903.
- BERNACKI, K., KEISTER, A., SAPIRO, N., JOO, J. S. & MATTLE, L. 2021. Impact of COVID-19 on patient and healthcare professional attitudes, beliefs, and behaviors toward the healthcare system and on the dynamics of the healthcare pathway. *BMC Health Serv Res*, 21, 1309.

- BORSCHKE, M., REICHEL, D., FELLBRICH, A., LIXENFELD, A. S., RAHMÖLLER, J., VOLLSTEDT, E. J., FÖH, B., BALCK, A., KLEIN, C., EHLERS, M. & MOSER, A. 2021. Persistent cognitive impairment associated with cerebrospinal fluid anti-SARS-CoV-2 antibodies six months after mild COVID-19. *Neurol Res Pract*, 3, 34.
- BUCHNER, H. & NOTH, J. 2005. *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- BUNDESZENTRALE FÜR GESUNDHEITLICHE AUFKLÄRUNG. 2023. *Long COVID: Langzeitfolgen von COVID-19* [Online]. Available: <https://www.infektionsschutz.de/uk/coronavirus/basisinformationen/long-covid-langzeitfolgen-von-covid-19/> [Accessed 05.12.2023].
- CANAS, L. S., MOLTENI, E., DENG, J., SUDRE, C. H., MURRAY, B., KERFOOT, E., ANTONELLI, M., RJOOB, K., CAPDEVILA PUJOL, J., POLIDORI, L., MAY, A., ÖSTERDAHL, M. F., WHISTON, R., CHEETHAM, N. J., BOWYER, V., SPECTOR, T. D., HAMMERS, A., DUNCAN, E. L., OURSELIN, S., STEVES, C. J. & MODAT, M. 2023. Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: a prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations. *Lancet Digit Health*, 5, e421-e434.
- CHAN, J. F., KOK, K. H., ZHU, Z., CHU, H., TO, K. K., YUAN, S. & YUEN, K. Y. 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9, 221-236.
- CHEN, J., WANG, R., GILBY, N. B. & WEI, G. W. 2022. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model*, 62, 412-422.
- 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.
- CHEN, X., YU, H., MEI, T., CHEN, B., CHEN, L., LI, S., ZHANG, X. & SUN, X. 2021. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? *Br J Ophthalmol*, 105, 1190-1195.
- CHERIAN, S., POTDAR, V., JADHAV, S., YADAV, P., GUPTA, N., DAS, M., RAKSHIT, P., SINGH, S., ABRAHAM, P., PANDA, S. & TEAM, N. 2021. SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms*, 9.
- COLEMAN, K. K., TAY, D. J. W., TAN, K. S., ONG, S. W. X., THAN, T. S., KOH, M. H., CHIN, Y. Q., NASIR, H., MAK, T. M., CHU, J. J. H., MILTON, D. K., CHOW, V. T. K., TAMBYAH, P. A., CHEN, M. & THAM, K. W. 2022. Viral Load of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Respiratory Aerosols Emitted by Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) While Breathing, Talking, and Singing. *Clin Infect Dis*, 74, 1722-1728.
- COLLANTES, M. E. V., ESPIRITU, A. I., SY, M. C. C., ANLACAN, V. M. M. & JAMORA, R. D. G. 2021. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, 48, 66-76.
- COSENTINO, G., MAIORANO, E., TODISCO, M., PRUNETTI, P., ANTONIAZZI, E., TAMMAM, G., QUARTESAN, I., LETTIERI, S., DE ICCO, R., CORSICO, A. G., BENAZZO, M., PISANI, A., TASSORELLI, C. & ALFONSI, E. 2022. Electrophysiological evidence of subclinical trigeminal dysfunction in patients with COVID-19 and smell impairment: A pilot study. *Front Neurol*, 13, 981888.
- COŞKUN, Y., FIDANCI, H., ÖZTÜRK, İ. & ARLIER, Z. 2022. COVID-19 can cause blink reflex abnormalities. *Idoggy Sz*, 75, 199-205.
- D, V., SHARMA, A., KUMAR, A. & FLORA, S. J. S. 2021. Neurological Manifestations in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci*, 12, 2776-2797.

- DAVIES, N. G., ABBOTT, S., BARNARD, R. C., JARVIS, C. I., KUCHARSKI, A. J., MUNDAY, J. D., PEARSON, C. A. B., RUSSELL, T. W., TULLY, D. C., WASHBURN, A. D., WENSELEERS, T., GIMMA, A., WAITES, W., WONG, K. L. M., VAN ZANDVOORT, K., SILVERMAN, J. D., DIAZ-ORDAZ, K., KEOGH, R., EGGO, R. M., FUNK, S., JI, M., ATKINS, K. E. & EDMUNDS, W. J. 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372
- DOMINGUES, R. B., MENDES-CORREA, M. C., DE MOURA LEITE, F. B. V., SABINO, E. C., SALARINI, D. Z., CLARO, I., SANTOS, D. W., DE JESUS, J. G., FERREIRA, N. E., ROMANO, C. M. & SOARES, C. A. S. 2020. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol*, 267, 3154-3156.
- DOUNG-NGERN, P., SUPHANCHAIMAT, R., PANJANGAMPATTHANA, A., JANEKRONGTHAM, C., RUAMPOOM, D., DAOCHAENG, N., EUNGKANIT, N., PISITPAYAT, N., SRISONG, N., YASOPA, O., PLERNPROM, P., PROMDUANGSI, P., KUMPHON, P., SUANGTHO, P., WATAKULSIN, P., CHAIYA, S., KRIPATTANAPONG, S., CHANTIAN, T., BLOSS, E., NAMWAT, C. & LIMMATHUROTSAKUL, D. 2020. Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. *Emerg Infect Dis*, 26, 2607-2616.
- DROSTEN, C., GÜNTHER, S., PREISER, W., VAN DER WERF, S., BRODT, H. R., BECKER, S., RABENAU, H., PANNING, M., KOLESNIKOVA, L., FOUCHIER, R. A., BERGER, A., BURGÜÏÈRE, A. M., CINATL, J., EICKMANN, M., ESCRIOU, N., GRYWNA, K., KRAMME, S., MANUGUERRA, J. C., MÜLLER, S., RICKERTS, V., STÜRMER, M., VIETH, S., KLENK, H. D., OSTERHAUS, A. D., SCHMITZ, H. & DOERR, H. W. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348, 1967-76.
- DU, M., MA, Y., DENG, J., LIU, M. & LIU, J. 2022. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 19.
- DU, Y., ZHAO, W., HUANG, S., HUANG, Y., CHEN, Y., ZHANG, H., GUO, H. & LIU, J. 2023. Two-year follow-up of brain structural changes in patients who recovered from COVID-19: A prospective study. *Psychiatry Res*, 319, 114969.
- DUBÉ, M., LE COUPANEC, A., WONG, A. H. M., RINI, J. M., DESFORGES, M. & TALBOT, P. J. 2018. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*, 92.
- EITNER, L., MAIER, C., BRINKMANN, F., SCHLEGTENDAL, A., KNOKE, L., ENAX-KRUMOVA, E. & LÜCKE, T. 2022. Somatosensory abnormalities after infection with SARS-CoV-2 - A prospective case-control study in children and adolescents. *Front Pediatr*, 10, 977827.
- EUROPEAN UNION. 2020. *The Coronavirus pandemic and the new world it is creating* [Online]. Available: https://www.eeas.europa.eu/eeas/coronavirus-pandemic-and-new-world-it-creating_en [Accessed 01.12.2022 2022].
- FISMAN, D. N. & TUIITE, A. R. 2021. Progressive increase in virulence of novel SARS-CoV-2 variants in Ontario, Canada. *MedRxiv*.
- FRITHIOF, R., ROSTAMI, E., KUMLIEN, E., VIRHAMMAR, J., FÄLLMAR, D., HULTSTRÖM, M., LIPCSEY, M., ASHTON, N., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & PUNGA, A. R. 2021. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol*, 132, 1733-1740.
- FUNK, T., PHARRIS, A., SPITERI, G., BUNDLE, N., MELIDOU, A., CARR, M., GONZALEZ, G., GARCIA-LEON, A., CRISPIE, F., O'CONNOR, L., MURPHY, N., MOSSONG, J., VERGISON, A., WIENECKE-BALDACCHINO, A. K., ABDELRAHMAN, T., RICCARDO, F., STEFANELLI, P., DI MARTINO, A., BELLA, A., LO PRESTI, A., CASACA, P., MORENO, J., BORGES, V., ISIDRO, J., FERREIRA, R., GOMES, J. P., DOTSENKO, L., SUIJA, H., EPSTEIN, J., SADIKOVA, O., SEPP, H., IKONEN, N., SAVOLAINEN-KOPRA, C., BLOMQVIST, S., MÖTTÖNEN, T., HELVE, O., GOMES-DIAS, J. & ADLHOCH, C. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Euro Surveill*, 26.

- GARRIGUES, E., JANVIER, P., KHERABI, Y., LE BOT, A., HAMON, A., GOUZE, H., DOUCET, L., BERKANI, S., OLIOSI, E., MALLART, E., CORRE, F., ZARROUK, V., MOYER, J. D., GALY, A., HONSEL, V., FANTIN, B. & NGUYEN, Y. 2020. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*, 81, e4-e6.
- GENG, M. J., ZHANG, H. Y., YU, L. J., LV, C. L., WANG, T., CHE, T. L., XU, Q., JIANG, B. G., CHEN, J. J., HAY, S. I., LI, Z. J., GAO, G. F., WANG, L. P., YANG, Y., FANG, L. Q. & LIU, W. 2021. Changes in notifiable infectious disease incidence in China during the COVID-19 pandemic. *Nat Commun*, 12, 6923.
- GENG, Y. & WANG, Y. 2023. Stability and transmissibility of SARS-CoV-2 in the environment. *J Med Virol*, 95, e28103.
- GILANI, S., RODITI, R. & NARAGHI, M. 2020. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses*, 141, 109757.
- GROISS, S. J., BALLOFF, C., ELBEN, S., BRANDENBURGER, T., MÜTTEL, T., KINDGEN-MILLES, D., VOLLMER, C., FELDT, T., KUNSTEIN, A., OLE JENSEN, B. E., HARTUNG, H. P., SCHNITZLER, A. & ALBRECHT, P. 2020. Prolonged Neuropsychological Deficits, Central Nervous System Involvement, and Brain Stem Affection After COVID-19-A Case Series. *Front Neurol*, 11, 574004.
- GUERRERO, J. I., BARRAGÁN, L. A., MARTÍNEZ, J. D., MONTOYA, J. P., PEÑA, A., SOBRINO, F. E., TOVAR-SPINOZA, Z. & GHOTME, K. A. 2021. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis*, 21, 515.
- GUO, Y. R., CAO, Q. D., HONG, Z. S., TAN, Y. Y., CHEN, S. D., JIN, H. J., TAN, K. S., WANG, D. Y. & YAN, Y. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 7, 11.
- HADJ HASSINE, I. 2022. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*, 32, e2313.
- HALLBACH, J. 2019. *Klinische Chemie und Hämatologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- HARAPAN, B. N. & YOO, H. J. 2021. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*, 268, 3059-3071.
- HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., SCHIERGENS, T. S., HERRLER, G., WU, N. H., NITSCHKE, A., MÜLLER, M. A., DROSTEN, C. & PÖHLMANN, S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271-280.e8.
- HOFFMANN, M., KRÜGER, N., SCHULZ, S., COSSMANN, A., ROCHA, C., KEMPF, A., NEHLMEIER, I., GRAICHEN, L., MOLDENHAUER, A. S., WINKLER, M. S., LIER, M., DOPFER-JABLONKA, A., JÄCK, H. M., BEHRENS, G. M. N. & PÖHLMANN, S. 2022. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*, 185, 447-456.e11.
- HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., ZHANG, L., FAN, G., XU, J., GU, X., CHENG, Z., YU, T., XIA, J., WEI, Y., WU, W., XIE, X., YIN, W., LI, H., LIU, M., XIAO, Y., GAO, H., GUO, L., XIE, J., WANG, G., JIANG, R., GAO, Z., JIN, Q., WANG, J. & CAO, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497-506.
- HUGHES, R., BENSAS, S., WILLISON, H., VAN DEN BERGH, P., COMI, G., ILLA, I., NOBILE-ORAZIO, E., VAN DOORN, P., DALAKAS, M., BOJAR, M. & SWAN, A. 2001. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*, 50, 195-201.
- JANG, S., RHEE, J. Y., WI, Y. M. & JUNG, B. K. 2021. Viral kinetics of SARS-CoV-2 over the preclinical, clinical, and postclinical period. *Int J Infect Dis*, 102, 561-565.

- JOHANSSON, M. A., QUANDELACY, T. M., KADA, S., PRASAD, P. V., STEELE, M., BROOKS, J. T., SLAYTON, R. B., BIGGERSTAFF, M. & BUTLER, J. C. 2021. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*, 4, e2035057.
- JOHNSON, A. G., AMIN, A. B., ALI, A. R., HOOTS, B., CADWELL, B. L., ARORA, S., AVOUNDJIAN, T., AWOFOESO, A. O., BARNES, J., BAYOUMI, N. S., BUSEN, K., CHANG, C., CIMA, M., CROCKETT, M., CRONQUIST, A., DAVIDSON, S., DAVIS, E., DELGADILLO, J., DORABAWILA, V., DRENZEK, C., EISENSTEIN, L., FAST, H. E., GENT, A., HAND, J., HOEFER, D., HOLTZMAN, C., JARA, A., JONES, A., KAMAL-AHMED, I., KANGAS, S., KANISHKA, F., KAUR, R., KHAN, S., KING, J., KIRKENDALL, S., KLIOUEVA, A., KOCHARIAN, A., KWON, F. Y., LOGAN, J., LYONS, B. C., LYONS, S., MAY, A., MCCORMICK, D., MENDOZA, E., MILROY, L., O'DONNELL, A., PIKE, M., POGOSJANS, S., SAUPE, A., SELL, J., SMITH, E., SOSIN, D. M., STANISLAWSKI, E., STEELE, M. K., STEPHENSON, M., STOUT, A., STRAND, K., TILAKARATNE, B. P., TURNER, K., VEST, H., WARNER, S., WIEDEMAN, C., ZALDIVAR, A., SILK, B. J. & SCOBIE, H. M. 2022. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71, 132-138.
- KADAM, S. B., SUKHRAMANI, G. S., BISHNOI, P., PABLE, A. A. & BARVKAR, V. T. 2021. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol*, 61, 180-202.
- KIM, M. K., LEE, B., CHOI, Y. Y., UM, J., LEE, K. S., SUNG, H. K., KIM, Y., PARK, J. S., LEE, M., JANG, H. C., BANG, J. H., CHUNG, K. H. & JEON, J. 2022. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea. *J Korean Med Sci*, 37, e31.
- KLEINEBERG, N. N., KNAUSS, S., GÜLKE, E., PINNSCHMIDT, H. O., JAKOB, C. E. M., LINGOR, P., HELLWIG, K., BERTHELE, A., HÖGLINGER, G., FINK, G. R., ENDRES, M., GERLOFF, C., KLEIN, C., STECHER, M., CLASSEN, A. Y., RIEG, S., BORGMANN, S., HANSES, F., RÜTHRICH, M. M., HOWER, M., TOMETTEN, L., HASELBERGER, M., PIEPEL, C., MERLE, U., DOLFF, S., DEGENHARDT, C., JENSEN, B. O., VEHRÉSCHILD, M., ERBER, J., FRANKE, C. & WARNKE, C. 2021. Neurological symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19 patients: Results of the European multinational Lean European Open Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). *Eur J Neurol*, 28, 3925-3937.
- KLIRONOMOS, S., TZORTZAKAKIS, A., KITS, A., ÖHBERG, C., KOLLIA, E., AHOROMAZDAE, A., ALMQVIST, H., ASPELIN, Å., MARTIN, H., OUELLETTE, R., AL-SAAD, J., HASSELBERG, M., HAGHGOU, M., PEDERSEN, M., PETERSSON, S., FINNSSON, J., LUNDBERG, J., FALK DELGADO, A. & GRANBERG, T. 2020. Nervous System Involvement in Coronavirus Disease 2019: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology*, 297, E324-e334.
- KNIGHT, S. R., GUPTA, R. K., HO, A., PIUS, R., BUCHAN, I., CARSON, G., DRAKE, T. M., DUNNING, J., FAIRFIELD, C. J., GAMBLE, C., GREEN, C. A., HALPIN, S., HARDWICK, H. E., HOLDEN, K. A., HORBY, P. W., JACKSON, C., MCLEAN, K. A., MERSON, L., NGUYEN-VAN-TAM, J. S., NORMAN, L., OLLIARO, P. L., PRITCHARD, M. G., RUSSELL, C. D., SHAW, C. A., SHEIKH, A., SOLOMON, T., SUDLOW, C., SWANN, O. V., TURTLE, L. C. W., OPENSHAW, P. J. M., BAILLIE, J. K., DOCHERTY, A., SEMPLE, M. G., NOURSADEGHI, M. & HARRISON, E. M. 2022. Prospective validation of the 4C prognostic models for adults hospitalised with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Thorax*, 77, 606-615.
- KOSKDERLIOGLU, A., ESKUT, N., ORTAN, P., OZDEMIR, H. O. & TOSUN, S. 2022. Visual evoked potential and nerve conduction study findings in patients recovered from COVID-19. *Neurol Sci*, 43, 2285-2293.
- KOTFIS, K., WILLIAMS ROBERSON, S., WILSON, J., PUN, B., ELY, E. W., JEŻOWSKA, I., JEZIEŃSKA, M. & DABROWSKI, W. 2020. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther*, 52, 132-138.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.

- KURVER, L., VAN DEN KIEBOOM, C. H., LANKE, K., DIAVATOPOULOS, D. A., OVERHEUL, G. J., NETEA, M. G., TEN OEVER, J., VAN CREVEL, R., MULDER-S-MANDERS, K., VAN DE VEERDONK, F. L., WERTHEIM, H., SCHOUTEN, J., RAHAMAT-LANGENDOEN, J., VAN RIJ, R. P., BOUSEMA, T., VAN LAARHOVEN, A. & DE JONGE, M. I. 2022. SARS-CoV-2 RNA in exhaled air of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*, 12, 8991.
- LECHIEN, J. R., CHIESA-ESTOMBA, C. M., PLACE, S., VAN LAETHEM, Y., CABARAUX, P., MAT, Q., HUET, K., PLZAK, J., HOROI, M., HANS, S., ROSARIA BARILLARI, M., CAMMAROTO, G., FAKHRY, N., MARTINY, D., AYAD, T., JOUFFE, L., HOPKINS, C. & SAUSSEZ, S. 2020. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*, 288, 335-344.
- LEE, S. J., WARD, K. P., LEE, J. Y. & RODRIGUEZ, C. M. 2021. Parental Social Isolation and Child Maltreatment Risk during the COVID-19 Pandemic. *J Fam Violence*, 1-12.
- LEI, L., HUANG, X., ZHANG, S., YANG, J., YANG, L. & XU, M. 2020. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*, 26, e924609.
- LEWNARD, J. A., HONG, V. X., PATEL, M. M., KAHN, R., LIPSITCH, M. & TARTOF, S. Y. 2022. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern California. *Nat Med*.
- LI, Q., GUAN, X., WU, P., WANG, X., ZHOU, L., TONG, Y., REN, R., LEUNG, K. S. M., LAU, E. H. Y., WONG, J. Y., XING, X., XIANG, N., WU, Y., LI, C., CHEN, Q., LI, D., LIU, T., ZHAO, J., LIU, M., TU, W., CHEN, C., JIN, L., YANG, R., WANG, Q., ZHOU, S., WANG, R., LIU, H., LUO, Y., LIU, Y., SHAO, G., LI, H., TAO, Z., YANG, Y., DENG, Z., LIU, B., MA, Z., ZHANG, Y., SHI, G., LAM, T. T. Y., WU, J. T., GAO, G. F., COWLING, B. J., YANG, B., LEUNG, G. M. & FENG, Z. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 382, 1199-1207.
- LIN, L., LIU, Y., TANG, X. & HE, D. 2021. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health*, 9, 775224.
- LIU, W., WANG, R., LI, Y., ZHAO, S., CHEN, Y. & ZHAO, Y. 2023. The indirect impacts of nonpharmacological COVID-19 control measures on other infectious diseases in Yinchuan, Northwest China: a time series study. *BMC Public Health*, 23, 1089.
- 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.
- LOU, F., LI, M., PANG, Z., JIANG, L., GUAN, L., TIAN, L., HU, J., FAN, J. & FAN, H. 2021. Understanding the Secret of SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest and Immune Escape. *Front Immunol*, 12, 744242.
- LU, L., CHEN, L., WANG, P., QI, Z., CHEN, Y., WU, X., LIU, X., WANG, M., LI, J., YAN, B., GUO, J., TENG, S., LI, W., SANDER, J. W., ZHOU, D. & XIONG, W. 2023. Neurological complications during the Omicron COVID-19 wave in China: A cohort study. *Eur J Neurol*.
- LU, R., ZHAO, X., LI, J., NIU, P., YANG, B., WU, H., WANG, W., SONG, H., HUANG, B., ZHU, N., BI, Y., MA, X., ZHAN, F., WANG, L., HU, T., ZHOU, H., HU, Z., ZHOU, W., ZHAO, L., CHEN, J., MENG, Y., WANG, J., LIN, Y., YUAN, J., XIE, Z., MA, J., LIU, W. J., WANG, D., XU, W., HOLMES, E. C., GAO, G. F., WU, G., CHEN, W., SHI, W. & TAN, W. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, 565-574.
- LUKASSEN, S., CHUA, R. L., TREFZER, T., KAHN, N. C., SCHNEIDER, M. A., MULEY, T., WINTER, H., MEISTER, M., VEITH, C., BOOTS, A. W., HENNIG, B. P., KREUTER, M., CONRAD, C. & EILS, R. 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *Embo j*, 39, e105114.

- LYTHGOE, K. A., HALL, M., FERRETTI, L., DE CESARE, M., MACINTYRE-COCKETT, G., TREBES, A., ANDERSSON, M., OTECKO, N., WISE, E. L., MOORE, N., LYNCH, J., KIDD, S., CORTES, N., MORI, M., WILLIAMS, R., VERNET, G., JUSTICE, A., GREEN, A., NICHOLLS, S. M., ANSARI, M. A., ABELER-DORNER, L., MOORE, C. E., PETO, T. E. A., EYRE, D. W., SHAW, R., SIMMONDS, P., BUCK, D., TODD, J. A., OXFORD VIRUS SEQUENCING ANALYSIS, G., CONNOR, T. R., ASHRAF, S., DA SILVA FILIPE, A., SHEPHERD, J., THOMSON, E. C., CONSORTIUM, C.-G. U., BONSALL, D., FRASER, C. & GOLUBCHIK, T. 2021. SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission. *Science*, 372.
- MAHMUD, R., RAHMAN, M. M., RASSEL, M. A., MONAYEM, F. B., SAYEED, S., ISLAM, M. S. & ISLAM, M. M. 2021. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One*, 16, e0249644.
- MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*, 14, 61-5.
- MASLO, C., FRIEDLAND, R., TOUBKIN, M., LAUBSCHER, A., AKALOO, T. & KAMA, B. 2022. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *Jama*, 327, 583-584.
- MATSCHKE, J., LÜTGEHETMANN, M., HAGEL, C., SPERHAK, J. P., SCHRÖDER, A. S., EDLER, C., MUSHUMBA, H., FITZEK, A., ALLWEISS, L., DANDRI, M., DOTTERMUSCH, M., HEINEMANN, A., PFEFFERLE, S., SCHWABENLAND, M., SUMNER MAGRUDER, D., BONN, S., PRINZ, M., GERLOFF, C., PÜSCHEL, K., KRASEMANN, S., AEPFELBACHER, M. & GLATZEL, M. 2020. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*, 19, 919-929.
- MATTIOLI, F., STAMPATORI, C., RIGHETTI, F., SALA, E., TOMASI, C. & DE PALMA, G. 2021. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol*, 268, 4422-4428.
- MEO, S. A., MEO, A. S., AL-JASSIR, F. F. & KLONOFF, D. C. 2021. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25, 8012-8018.
- 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.
- MISRA, S., KOLAPPA, K., PRASAD, M., RADHAKRISHNAN, D., THAKUR, K. T., SOLOMON, T., MICHAEL, B. D., WINKLER, A. S., BEGHI, E., GUEKHT, A., PARDO, C. A., WOOD, G. K., HSIANG-YI CHOU, S., FINK, E. L., SCHMUTZHARD, E., KHERADMAND, A., HOO, F. K., KUMAR, A., DAS, A., SRIVASTAVA, A. K., AGARWAL, A., DUA, T. & PRASAD, K. 2021. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, 97, e2269-e2281.
- MITTAL, A., MANJUNATH, K., RANJAN, R. K., KAUSHIK, S., KUMAR, S. & VERMA, V. 2020. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*, 16, e1008762.
- MLCOCHOVA, P., KEMP, S. A., DHAR, M. S., PAPA, G., MENG, B., FERREIRA, I., DATIR, R., COLLIER, D. A., ALBECKA, A., SINGH, S., PANDEY, R., BROWN, J., ZHOU, J., GOONAWARDANE, N., MISHRA, S., WHITTAKER, C., MELLAN, T., MARWAL, R., DATTA, M., SENGUPTA, S., PONNUSAMY, K., RADHAKRISHNAN, V. S., ABDULLAHI, A., CHARLES, O., CHATTOPADHYAY, P., DEVI, P., CAPUTO, D., PEACOCK, T., WATTAL, C., GOEL, N., SATWIK, A., VAISHYA, R., AGARWAL, M., MAVOUSIAN, A., LEE, J. H., BASSI, J., SILACCI-FEGNI, C., SALIBA, C., PINTO, D., IRIE, T., YOSHIDA, I., HAMILTON, W. L., SATO, K., BHATT, S., FLAXMAN, S., JAMES, L. C., CORTI, D., PICCOLI, L., BARCLAY, W. S., RAKSHIT, P., AGRAWAL, A. & GUPTA, R. K. 2021. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*, 599, 114-119.

- MUNBLIT, D., BOBKOVA, P., SPIRIDONOVA, E., SHIKHALEVA, A., GAMIROVA, A., BLYUSS, O., NEKLIUDOV, N., BUGAEVA, P., ANDREEVA, M., DUNNGALVIN, A., COMBERIATI, P., APFELBACHER, C., GENUENIT, J., AVDEEV, S., KAPUSTINA, V., GUEKHT, A., FOMIN, V., SVISTUNOV, A. A., TIMASHEV, P., SUBBOT, V. S., ROYUK, V. V., DRAKE, T. M., HANSON, S. W., MERSON, L., CARSON, G., HORBY, P., SIGFRID, L., SCOTT, J. T., SEMPLE, M. G., WARNER, J. O., VOS, T., OLLIARO, P., GLYBOCHKO, P. & BUTNARU, D. 2021. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*, 51, 1107-1120.
- NALLEBALLE, K., REDDY ONTEDDU, S., SHARMA, R., DANDU, V., BROWN, A., JASTI, M., YADALA, S., VEERAPANENI, K., SIDDAMREDDY, S., AVULA, A., KAPOOR, N., MUDASSAR, K. & KOVVURU, S. 2020. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun*, 88, 71-74.
- 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.
- NERSESJAN, V., AMIRI, M., LEBECH, A. M., ROED, C., MENS, H., RUSSELL, L., FONSMARK, L., BERNTSEN, M., SIGURDSSON, S. T., CARLSEN, J., LANGKILDE, A. R., MARTENS, P., LUND, E. L., HANSEN, K., JESPERSEN, B., FOLKE, M. N., MEDEN, P., HEJL, A. M., WAMBERG, C., BENROS, M. E. & KONDZIELLA, D. 2021. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*, 268, 3086-3104.
- NYBERG, T., TWOHIG, K. A., HARRIS, R. J., SEAMAN, S. R., FLANNAGAN, J., ALLEN, H., CHARLETT, A., DE ANGELIS, D., DABRERA, G. & PRESANIS, A. M. 2021. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *Bmj*, 373, n1412.
- ONG, S. W. X., CHIEW, C. J., ANG, L. W., MAK, T. M., CUI, L., TOH, M., LIM, Y. D., LEE, P. H., LEE, T. H., CHIA, P. Y., MAURER-STROH, S., LIN, R. T. P., LEO, Y. S., LEE, V. J., LYE, D. C. & YOUNG, B. E. 2022. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*, 75, e1128-e1136.
- ORTELLI, P., FERRAZZOLI, D., SEBASTIANELLI, L., MAESTRI, R., DEZI, S., SPAMPINATO, D., SALTUARI, L., ALIBARDI, A., ENGL, M., KOFLER, M., QUARTARONE, A., KOCH, G., OLIVIERO, A. & VERSACE, V. 2022. Altered motor cortex physiology and dysexecutive syndrome in patients with fatigue and cognitive difficulties after mild COVID-19. *Eur J Neurol*, 29, 1652-1662.
- PAROLA, A., ROSSI, A., TESSITORE, F., TROISI, G. & MANNARINI, S. 2020. Mental Health Through the COVID-19 Quarantine: A Growth Curve Analysis on Italian Young Adults. *Front Psychol*, 11, 567484.
- PENG, M. 2020. Outbreak of COVID-19: An emerging global pandemic threat. *Biomed Pharmacother*, 129, 110499.
- PILOTTO, A., MASCIOCCHI, S., VOLONGHI, I., DE GIULI, V., CAPRIOLI, F., MARIOTTO, S., FERRARI, S., BOZZETTI, S., IMARISIO, A., RISI, B., PREMI, E., BENUSSI, A., FOCÀ, E., CASTELLI, F., ZANUSSO, G., MONACO, S., STEFANELLI, P., GASPAROTTI, R., ZEKERIDOU, A., MCKEON, A., ASHTON, N. J., BLENNO, W. K., ZETTERBERG, H. & PADOVANI, A. 2021. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses. *Clin Infect Dis*, 73, e3019-e3026.
- PINZON, R. T., WIJAYA, V. O., JODY, A. A., NUNSIO, P. N. & BUANA, R. B. 2022. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*, 15, 856-869.

- PORTELA-SÁNCHEZ, S., SÁNCHEZ-SOBLECHERO, A., MELGAREJO OTALORA, P. J., RODRÍGUEZ LÓPEZ, Á., VELILLA ALONSO, G., PALACIOS-MENDOZA, M. A., CÁTEDRA CARAMÉ, C., AMAYA PASCASIO, L., MAS SERRANO, M., MASSOT-TARRÚS, A., DE LA CASA-FAGES, B., DÍAZ-OTERO, F., CATALINA, I., GARCÍA DOMÍNGUEZ, J. M., PÉREZ-SÁNCHEZ, J. R., MUÑOZ-BLANCO, J. L. & GRANDAS, F. 2021. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *Eur J Neurol*, 28, 3339-3347.
- 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.
- RAMBAUT, A., HOLMES, E. C., O'TOOLE, Á., HILL, V., MCCRONE, J. T., RUIS, C., DU PLESSIS, L. & PYBUS, O. G. 2020. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*, 5, 1403-1407.
- RAO, S. M., LOSINSKI, G., MOURANY, L., SCHINDLER, D., MAMONE, B., REECE, C., KEMENY, D., NARAYANAN, S., MILLER, D. M., BETHOUX, F., BERMEL, R. A., RUDICK, R. & ALBERTS, J. 2017. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad(®)-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler*, 23, 1929-1937.
- RIEDIKER, M., BRICENO-AYALA, L., ICHIHARA, G., ALBANI, D., POFFET, D., TSAI, D. H., IFF, S. & MONN, C. 2022. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Swiss Med Wkly*, 152, w30133.
- RIFINO, N., CENSORI, B., AGAZZI, E., ALIMONTI, D., BONITO, V., CAMERA, G., CONTI, M. Z., FORESTI, C., FRIGENI, B., GEREVINI, S., GRIMOLDI, M., LA GIOIA, S., PARTZIGUIAN, T., QUADRI, S., RIVA, R., SERVALLI, M. C., SGARZI, M., STORTI, B., VEDOVELLO, M., VENTURELLI, E., VIGANÒ, M., CALLEGARO, A., AROSIO, M. & SESSA, M. 2021. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*, 268, 2331-2338.
- SAFIABADI TALI, S. H., LEBLANC, J. J., SADIQ, Z., OYEWUNMI, O. D., CAMARGO, C., NIKPOUR, B., ARMANFARD, N., SAGAN, S. M. & JAHANSHAHI-ANBUHI, S. 2021. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*, 34.
- SAHIN, A., KARADAG-ONCEL, E., BUYUKSEN, O., EKEMEN-KELES, Y., USTUNDAG, G., ELVAN-TUZ, A., TASAR, S., DIDINMEZ-TASKIRDI, E., BAYKAN, M., KARA-AKSAY, A., YILMAZ, N., OLGAC-DUNDAR, N. & YILMAZ, D. 2023. The diversity in the clinical features of children hospitalized with COVID-19 during the nonvariant, Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2), and Omicron (B.1.1.529) variant periods of SARS CoV-2: Caution for neurological symptoms in Omicron variant. *J Med Virol*, 95, e28628.
- SCHERER, P., BAUM, K., BAUER, H., GÖHLER, H. & MILTENBURGER, C. 2004. [Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients]. *Nervenarzt*, 75, 984-90.
- SEEHUSEN, F., CLARK, J. J., SHARMA, P., BENTLEY, E. G., KIRBY, A., SUBRAMANIAM, K., WUNDERLIN-GIULIANI, S., HUGHES, G. L., PATTERSON, E. I., MICHAEL, B. D., OWEN, A., HISCOX, J. A., STEWART, J. P. & KIPAR, A. 2022. Neuroinvasion and Neurotropism by SARS-CoV-2 Variants in the K18-hACE2 Mouse. *Viruses*, 14.
- SHAH, S. M. A., MOHAMMAD, D., QURESHI, M. F. H., ABBAS, M. Z. & ALEEM, S. 2021. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J*, 57, 101-110.
- SMITH, A. 1973. *Symbol digit modalities test*, Western psychological services Los Angeles.

- SPINICCI, M., GRAZIANI, L., TILLI, M., NKURUNZIZA, J., VELLERE, I., BORCHI, B., MENCARINI, J., CAMPOLMI, I., GORI, L., GIOVANNONI, L., AMATO, C., LIVI, L., RASERO, L., FATTIROLI, F., MARCUCCI, R., GIUSTI, B., OLIVOTTO, I., TOMASSETTI, S., LAVORINI, F., MAGGI, L., ANNUNZIATO, F., MARCHIONNI, N., ZAMMARCHI, L. & BARTOLONI, A. 2022. Infection with SARS-CoV-2 Variants Is Associated with Different Long COVID Phenotypes. *Viruses*, 14.
- STARR, T. N., GREANEY, A. J., HILTON, S. K., ELLIS, D., CRAWFORD, K. H. D., DINGENS, A. S., NAVARRO, M. J., BOWEN, J. E., TORTORICI, M. A., WALLS, A. C., KING, N. P., VEESLER, D. & BLOOM, J. D. 2020. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*, 182, 1295-1310.e20.
- SWANN, O. V., HOLDEN, K. A., TURTLE, L., POLLOCK, L., FAIRFIELD, C. J., DRAKE, T. M., SETH, S., EGAN, C., HARDWICK, H. E., HALPIN, S., GIRVAN, M., DONOHUE, C., PRITCHARD, M., PATEL, L. B., LADHANI, S., SIGFRID, L., SINHA, I. P., OLLIARO, P. L., NGUYEN-VAN-TAM, J. S., HORBY, P. W., MERSON, L., CARSON, G., DUNNING, J., OPENSHAW, P. J. M., BAILLIE, J. K., HARRISON, E. M., DOCHERTY, A. B. & SEMPLE, M. G. 2020. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *Bmj*, 370, m3249.
- TAQUET, M., SILLETT, R., ZHU, L., MENDEL, J., CAMPLISSON, I., DERCON, Q. & HARRISON, P. J. 2022. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*, 9, 815-827.
- TEAM, C. C.-R. 2020. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69, 422-426.
- TEASDALE, G. & JENNETT, B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81-4.
- TEGALLY, H., WILKINSON, E., GIOVANETTI, M., IRANZADEH, A., FONSECA, V., GIANDHARI, J., DOOLABH, D., PILLAY, S., SAN, E. J., MSOMI, N., MLISANA, K., VON GOTTFBERG, A., WALAZA, S., ALLAM, M., ISMAIL, A., MOHALE, T., GLASS, A. J., ENGELBRECHT, S., VAN ZYL, G., PREISER, W., PETRUCCIONE, F., SIGAL, A., HARDIE, D., MARAIS, G., HSIAO, N. Y., KORSMAN, S., DAVIES, M. A., TYERS, L., MUDAU, I., YORK, D., MASLO, C., GOEDHALS, D., ABRAHAM, S., LAGUDA-AKINGBA, O., ALISOLTANI-DEHKORDI, A., GODZIK, A., WIBMER, C. K., SEWELL, B. T., LOURENÇO, J., ALCANTARA, L. C. J., KOSAKOVSKY POND, S. L., WEAVER, S., MARTIN, D., LESSELLS, R. J., BHIMAN, J. N., WILLIAMSON, C. & DE OLIVEIRA, T. 2021. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, 592, 438-443.
- THOMANN, A. E., GOETTEL, N., MONSCH, R. J., BERRES, M., JAHN, T., STEINER, L. A. & MONSCH, A. U. 2018. The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples. *J AlzheimERS Dis*, 64, 643-655.
- VAKILI, K., FATHI, M., HAJIESMAEILI, M., SALARI, M., SALUJA, D., TAFAKHORI, A., SAYEHMIRI, F. & REZAEI-TAVIRANI, M. 2021. Neurological Symptoms, Comorbidities, and Complications of COVID-19: A Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur Neurol*, 84, 307-324.
- VAN DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., MORRIS, D. H., HOLBROOK, M. G., GAMBLE, A., WILLIAMSON, B. N., TAMIN, A., HARCOURT, J. L., THORNBURG, N. J., GERBER, S. I., LLOYD-SMITH, J. O., DE WIT, E. & MUNSTER, V. J. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382, 1564-1567.
- VAN RIEL, D., VERDIJK, R. & KUIKEN, T. 2015. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*, 235, 277-87.
- VAN SWIETEN, J. C., KOUDESTAAL, P. J., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. & VAN GIJN, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.
- VENKATESAN, P. 2021. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*, 9, 129.

- VIANA, R., MOYO, S., AMOAKO, D. G., TEGALLY, H., SCHEEPERS, C., ALTHAUS, C. L., ANYANEJI, U. J., BESTER, P. A., BONI, M. F., CHAND, M., CHOHA, W. T., COLQUHOUN, R., DAVIDS, M., DEFORCHE, K., DOOLABH, D., DU PLESSIS, L., ENGELBRECHT, S., EVERATT, J., GIANDHARI, J., GIOVANETTI, M., HARDIE, D., HILL, V., HSIAO, N. Y., IRANZADEH, A., ISMAIL, A., JOSEPH, C., JOSEPH, R., KOOPILE, L., KOSAKOVSKY POND, S. L., KRAEMER, M. U. G., KUATE-LERE, L., LAGUDA-AKINGBA, O., LESETEDI-MAFOKO, O., LESSELLS, R. J., LOCKMAN, S., LUCACI, A. G., MAHARAJ, A., MAHLANGU, B., MAPONGA, T., MAHLAKWANE, K., MAKATINI, Z., MARAIS, G., MARUAPULA, D., MASUPU, K., MATSHABA, M., MAYAPHI, S., MBHELE, N., MBULAWA, M. B., MENDES, A., MLISANA, K., MNGUNI, A., MOHALE, T., MOIR, M., MORUISI, K., MOSEPELE, M., MOTSATSI, G., MOTSWALEDI, M. S., MPHUYAKGOSI, T., MSOMI, N., MWANGI, P. N., NAIDOO, Y., NTULI, N., NYAGA, M., OLUBAYO, L., PILLAY, S., RADIBE, B., RAMPHAL, Y., RAMPHAL, U., SAN, J. E., SCOTT, L., SHAPIRO, R., SINGH, L., SMITH-LAWRENCE, P., STEVENS, W., STRYDOM, A., SUBRAMONEY, K., TEBEILA, N., TSHIABUILA, D., TSUI, J., VAN WYK, S., WEAVER, S., WIBMER, C. K., WILKINSON, E., WOLTER, N., ZAREBSKI, A. E., ZUZE, B., GOEDHALS, D., PREISER, W., TREURNICHT, F., VENTER, M., WILLIAMSON, C., PYBUS, O. G., BHIMAN, J., GLASS, A., MARTIN, D. P., RAMBAUT, A., GASEITSIWE, S., VON GOTTEBERG, A. & DE OLIVEIRA, T. 2022. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*, 603, 679-686.
- VISZLAYOVÁ, D., SOJKA, M., DOBRODENKOVÁ, S., SZABÓ, S., BILEC, O., TURZOVÁ, M., ĎURINA, J., BALOGHOVÁ, B., BORBÉLY, Z. & KRŠÁK, M. 2021. SARS-CoV-2 RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Long COVID. *Ther Adv Infect Dis*, 8, 20499361211048572.
- VOGEL, P. & AROYO, I. 2018. *Kursbuch Klinische Neurophysiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- VOSOUGHI, F., MAKUKU, R., TANTUOYIR, M. M., YOUSEFI, F., SHOBEIRI, P., KARIMI, A., ALILOU, S., LAPORTE, R., TILVES, C., NABIAN, M. H. & YEKANINEJAD, M. S. 2022. A systematic review and meta-analysis of the epidemiological characteristics of COVID-19 in children. *BMC Pediatr*, 22, 613.
- WELLACH INGMAR 2020. *Praxisbuch EEG*, Thieme.
- WHO WORKING GROUP, O. T. C. C. A. M. O. C.-I. 2020. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*, 20, e192-e197.
- WILDER-SMITH, A. & FREEDMAN, D. O. 2020. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*, 27.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2022a. *Naming SARS-CoV-2 variants* [Online]. Available: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> [Accessed 04.12.2022 2022].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2022b. *SARS-CoV-2 variants, working definitions and actions taken* [Online]. Available: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> [Accessed 04.12.22 2022].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2022c. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard* [Online]. Available: <https://covid19.who.int/> [Accessed 2022].
- WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323, 1239-1242.
- XIANG, L., TANG, M., YIN, Z., ZHENG, M. & LU, S. 2021. The COVID-19 Pandemic and Economic Growth: Theory and Simulation. *Front Public Health*, 9, 741525.
- YE, Q., ZHOU, J., HE, Q., LI, R. T., YANG, G., ZHANG, Y., WU, S. J., CHEN, Q., SHI, J. H., ZHANG, R. R., ZHU, H. M., QIU, H. Y., ZHANG, T., DENG, Y. Q., LI, X. F., LIU, J. F., XU, P., YANG, X. & QIN, C. F. 2021. SARS-CoV-2 infection in the mouse olfactory system. *Cell Discov*, 7, 49.
- YU, C., LEI, Q., LI, W., WANG, X., LI, W. & LIU, W. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. *J Infect Public Health*, 13, 1202-1209.

- ZAKI, A. M., VAN BOHEEMEN, S., BESTEBROER, T. M., OSTERHAUS, A. D. & FOUCHIER, R. A. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367, 1814-20.
- ZHANG, H., WENG, Z., ZHENG, Y., ZHENG, M., CHEN, W., HE, H., YE, X., ZHENG, Y., XIE, J., ZHENG, K., ZHANG, J., ZHUANG, X., SU, Z., ZHOU, Y. & YU, X. 2023. Epidemiological and clinical features of SARS-CoV-2 Omicron variant infection in Quanzhou, Fujian province: a retrospective study. *Sci Rep*, 13, 22152.
- ZHANG, L., ZHOU, L., BAO, L., LIU, J., ZHU, H., LV, Q., LIU, R., CHEN, W., TONG, W., WEI, Q., XU, Y., DENG, W., GAO, H., XUE, J., SONG, Z., YU, P., HAN, Y., ZHANG, Y., SUN, X., YU, X. & QIN, C. 2021. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther*, 6, 337.
- ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ZHAO, X., HUANG, B., SHI, W., LU, R., NIU, P., ZHAN, F., MA, X., WANG, D., XU, W., WU, G., GAO, G. F. & TAN, W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382, 727-733.
- ZINK, W., KOLLMAR, R. & SCHWAB, S. 2009. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol*, 5, 372-9.

6 Danksagung

Ein großes Dank gilt den PatientInnen dieser Studie, die trotz ihres geschwächten Zustandes während der Erkrankung an ausführlichen und zum Teil sehr unangenehmen neurologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen im Sinne der Wissenschaft teilnahmen. Auch über den Klinikaufenthalt hinaus erklärten sich viele PatientInnen dazu bereit, an zeitintensiven Nachuntersuchungen zu partizipieren.

Außerdem danke ich sehr dem Team der *PROGNOSE* Studie des Instituts für Neurologie. Neben dem wöchentlichen Jour fixe konnte ich mich während meiner praktischen Durchführung der Studie jederzeit an meinen Betreuer Prof. Dr. Philipp Albrecht in seinem Büro gleich nebenan wenden.

Besonders unterstützte mich die wissenschaftliche Mitarbeiterin und Koordinatorin Dr. rer. nat. Carolin Balloff während meiner Tätigkeiten als Doktorandin. Sie sorgte dafür, dass die Untersuchungen reibungslos und standardisiert abliefen und die Daten strukturiert sowie ausgewertet wurden. Darüber hinaus beantwortete sie mir zahlreiche Fragen rund um die Niederschrift meiner Dissertation und gab mir viele sinnvolle Hinweise. Vielen Dank!

Auch möchte ich den anderen Doktorandinnen der *PROGNOSE* Studie danken, die das Projekt aufgebaut und vor mir bereits viele Untersuchungen an ProbandInnen durchgeführt haben. Besonders danke ich Kim Stramm und Carolina Bandlow für meine Einarbeitung in die Studie.

Ein weiteres Dankeschön gilt den ÄrztInnen und wissenschaftlichen MitarbeiterInnen des Instituts für Neurologie für die Einarbeitung in die elektrophysiologischen Messverfahren. Insbesondere danke ich Dr. Jens Ingwersen für seine Zeit und Mühen für die Nachkorrekturen der Befunde der EPU.

Besonders dankbar bin ich meinem Freund Oliver für die sprachliche und grammatikalische Korrektur meiner Arbeit, die er sehr gewissenhaft und ausdauernd durchgeführt hat. Darüber hinaus unterstützt er mich jederzeit darin, weiterzumachen und meine Ziele zu erreichen.

Auch danke ich meinen Freunden und meiner Familie, die mir stets den Rücken stärken und immer ein offenes Ohr für mich haben.