

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

Kognitive Funktionseinschränkungen bei SARS-CoV-2-positiven Personen in
häuslicher Isolation und die Korrelation mit depressiven Symptomen und
Fatigue

Dissertation

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

vorgelegt von
Henning Seifert
2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Torsten Feldt

Anfangs wollt' ich fast verzagen,
und ich glaubt', ich trüg es nie;
und ich hab es doch getragen –
aber fragt mich nur nicht wie.

(Heinrich Heine)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

von Etzdorf, A., Harzen, M., Heinrichs, H., Seifert, H., Groß, S. J., Balloff, C., Feldt, T., Jensen, B. O., Lüdde, T., Bernhard, M., Schnitzler, A., Goebels, K., Kraus, J., Meuth, S. G., Elben, S., Albrecht, P. The population based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2 (POPCOV2) study: longitudinal investigation of remote cognitive and fatigue screening in PCR-positive cases and negative controls. *Front Hum Neurosci.* 2024 Nov 29

Die häufigsten Allgemeinsymptome von COVID-19 umfassen Fieber, Husten, Schnupfen, Dyspnoe und Fatigue. Zusätzlich wurde von neurologischen Symptomen wie Geruchs- und Geschmacksverlust sowie kognitiven Einschränkungen berichtet. Die Mehrheit der mit SARS-CoV-2 infizierten Personen zeigte lediglich milde respiratorische Symptome, die ambulant behandelt werden konnten. Dennoch klagten auch Betroffene mit mildem Verlauf wiederholt über kognitive Beeinträchtigungen.

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob es bei SARS-CoV-2-positiven Personen während der akuten Erkrankung sowie vier bis sechs Wochen später zu kognitiven Einschränkungen kommt. Zudem wurde geprüft, ob depressive Symptome oder Fatigue die kognitive Leistung beeinflussen. Die Ergebnisse wurden mit denen einer SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe verglichen. 241 Teilnehmende wurden mittels CLICKDOC®-Videotelefonie zweimal im Abstand von vier bis sechs Wochen getestet. Zum Einsatz kamen das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), das *Beck Depression Inventory-Fast Screen* sowie das *Brief Fatigue Inventory*.

In der akuten Krankheitsphase zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Kognition zwischen den Gruppen. Nach vier bis sechs Wochen wurde in beiden Gruppen eine kognitive Verbesserung beobachtet, wobei die SARS-CoV-2-negativen Teilnehmenden bessere Leistungen erzielten. Zu beiden Testzeitpunkten lagen die MoCA-Werte im Durchschnitt über dem klinischen *Cut-off* für kognitive Beeinträchtigung.

Depressive Symptome unterschieden sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant. Bei SARS-CoV-2-positiven Personen mit depressiver Symptomatik in der Akutphase zeigten sich jedoch Hinweise auf eine kognitive Beeinträchtigung. Eine stärkere Fatigue wurde bei SARS-CoV-2-positiven Teilnehmenden zu beiden Zeitpunkten festgestellt, ohne signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistung.

Durch die Ergebnisse wird nahegelegt, dass kognitive und affektive Symptome auch bei mildem COVID-19 klinisch relevant sein können und in zukünftigen Forschungs- und Versorgungskonzepten systematisch berücksichtigt werden sollten.

Common systemic manifestations of COVID-19 include fever, cough, rhinorrhea, dyspnea, and fatigue. Neurological sequelae such as anosmia, ageusia, and cognitive dysfunction have also been documented. While most individuals with SARS-CoV-2 infection present with mild respiratory symptoms manageable in an outpatient setting, persistent cognitive complaints are frequently reported even after mild disease courses.

This study investigated the presence of cognitive impairment in SARS-CoV-2–positive individuals during the acute phase and at a follow-up assessment four to six weeks later. Secondary objectives included evaluating the impact of depressive symptoms and fatigue on cognitive performance. A SARS-CoV-2–negative cohort served as the control group.

A total of 241 participants underwent two assessments, four to six weeks apart, via CLICKDOC® videoconferencing. The cognitive domain was evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), depressive symptoms via the Beck Depression Inventory–Fast Screen, and fatigue using the Brief Fatigue Inventory.

During the acute phase, no statistically significant differences in cognitive performance were observed between groups. At follow-up, both cohorts demonstrated improvement; however, the SARS-CoV-2–negative group achieved higher MoCA scores. At both time points, mean MoCA scores were above the clinical threshold for cognitive impairment.

Depressive symptomatology did not differ significantly between groups at any assessment. Nevertheless, SARS-CoV-2–positive participants presenting with depressive symptoms during the acute phase exhibited trends toward cognitive impairment. Fatigue severity was consistently higher in the SARS-CoV-2–positive cohort at both time points, without significant correlation with cognitive performance.

These findings indicate that even mild COVID-19 may be associated with clinically relevant cognitive and affective disturbances, warranting systematic consideration in future research protocols and post-infection care strategies.

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BDI-FS	Beck Depression Inventory-Fast Screen
BFI	Brief Fatigue Inventory
BIP	Bruttoinlandsprodukt
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
ITS	Intensivstation
MERS-CoV	Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNS	peripheres Nervensystem
POPCOV²	Population-based Cognitive Testing in Subjects with SARS-CoV-2
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Beginn einer Pandemie	1
1.2	Der Verlauf der Pandemie	1
1.3	Die Familie der <i>Coronaviridae</i>	2
1.4	Quelle(n) von SARS-CoV-2.....	4
1.5	Neurologie von SARS-CoV-2.....	6
1.6	Kognitive Einschränkungen	7
1.7	Long COVID-19 und das Post-COVID-Syndrom	8
1.8	Ziele der Arbeit.....	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Studienaufbau	11
2.2	Ethik	11
2.3	Studienteilnahme	11
2.4	Neuropsychologische Untersuchung.....	12
2.4.1	Anamnesegespräch	12
2.4.2	Montreal Cognitive Assessment	12
2.4.3	Brief Fatigue Inventory	13
2.4.4	Beck Depression Inventory-Fast Screen.....	13
2.4.5	Untersuchungszeitpunkte	14
2.5	Statistik	15
2.6	Verwendete Software	16
2.7	Verwendung Künstlicher Intelligenz.....	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Demographische Daten der POPCOV ² -Studie.....	17
3.2	Festgestellte Symptome in der POPCOV ² -Studie	19

3.3	Auswertung der Ergebnisse des MoCA.....	20
3.3.1	1. Testung	21
3.3.2	2. Testung	22
3.3.3	Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 1. Testung und 2. Testung	23
3.4	Auswertung des Beck Depression Inventory-Fast Screens	24
3.4.1	1. Testung	24
3.4.2	2. Testung	26
3.4.3	Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 1. und der 2. Testung	28
3.5	Brief Fatigue Inventory	28
3.5.1	1. Testung	28
3.5.2	2. Testung	30
3.5.3	Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 1. Testung und 2. Testung	32
3.6	Korrelation des MoCA mit dem BDI-FS	32
3.6.1	1. Testung	33
3.6.2	2. Testung	34
3.7	Korrelation des MoCA mit dem BFI.....	36
3.7.1	1. Testung	37
3.7.2	2. Testung	38
4	Diskussion	41
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	51
6	Anhang	61
6.1	Danksagung	61

1 Einleitung

1.1 Der Beginn einer Pandemie

Im Dezember 2019 berichteten chinesische Gesundheitsbehörden erstmals über das Auftreten einer Lungenerkrankung unbekannter Ätiologie in der Stadt Wuhan, Hauptstadt der Provinz Hubei in Zentralchina (1, 2). Anfänglich wurde der Huanan-Lebensmittelgroßmarkt als Epizentrum der Erkrankung vermutet (3, 4). Viele der initial betroffenen Personen waren dort beschäftigt oder haben dort eingekauft (4). Es traten weitere Fälle auf, die auch mit anderen Lebensmittelgroßmärkten assoziiert wurden. Indes wurden auch Erkrankte registriert, die keinen Kontakt zu dieser Art von Märkten hatten (5). Somit ist die Annahme, dass der Huanan-Lebensmittelgroßmarkt die Quelle des Ausbruchs darstellte, zumindest fragwürdig (5).

Als Pathogen wurde durch Sequenzierung von Bronchialsekret erkrankter Personen ein neuartiges Betacoronavirus nachgewiesen (1, 3). Das Virus erhielt die Bezeichnung *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2* (SARS-CoV-2) (6). Durch Wuhans Funktion als Verkehrsknotenpunkt und Reiseaktivitäten anlässlich des chinesischen Neujahrs verbreitete sich SARS-CoV-2 in China und der ganzen Welt (4).

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt bei Menschen vor allem aerogen über Sekrettröpfchen, die beim Sprechen, Husten und Niesen entstehen (7–10). Während große Sekrettröpfchen schnell zu Boden sinken, verbleiben kleine Tröpfchen mit Durchmessern $< 4 \mu\text{m}$ länger in der Luft (9). Grundsätzlich steigt die Gefahr einer Infektion ungeachtet der Größe der Tröpfchen, je enger der Kontakt zwischen den entsprechenden Personen ist (11). Bei SARS-CoV-2 scheint die Übertragung vor allem durch engen Kontakt und größere Tröpfchen zu entstehen (4, 7). Allerdings sind auch Fälle von Infektionen bekannt, bei denen die jeweiligen Personen mehrere Meter Abstand zueinander hatten (10). Daher wird vermutet, dass kleine Tröpfchen, sogenannte Aerosole, in schlecht belüfteten und überfüllten Innenräumen ebenfalls einen möglichen Übertragungsweg darstellen (10).

1.2 Der Verlauf der Pandemie

Bis zum 23. Juni 2024 wurden der *World Health Organisation* (WHO) insgesamt 775.693.364 Fälle von *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) gemeldet (12). Bei COVID-19 handelt es sich um eine Erkrankung, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird (13). Am 25. Januar 2020 traten die ersten drei Fälle in Europa auf (14, 15). Bis zum 23. Juni 2024 wurden

der WHO für die Region Europa insgesamt 279.493.438 Fälle von COVID-19 und 2.272.963 Todesfälle übermittelt (12). In Deutschland wurden bis zum 16. März 2023 insgesamt 38.249.060 Fälle von COVID-19 und 168.935 mit COVID-19 assoziierte Todesfälle gemeldet (16).

Die am häufigsten berichteten allgemeinen Symptome der COVID-19-Patienten waren Husten, Fieber, Schnupfen, Dyspnoe und Fatigue (17,18). Wenn aufgrund der Symptomschwere die Notwendigkeit einer stationären Behandlung bestand, dauerte es im Mittel vier Tage vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus und einen Tag länger bis zur Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) (17). Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus der an COVID-19 erkrankten Patienten betrug neun Tage (17). Wurde eine intensivmedizinische Behandlung mit invasiver Beatmung durchgeführt, lag die mittlere Verweildauer auf der ITS bei 18 Tagen (17).

1.3 Die Familie der *Coronaviridae*

Die *Coronaviridae* sind membranumhüllte RNA-Viren mit einem Durchmesser von 80 bis 160 Nanometer (19). Die in die Hülle eingelagerten Proteine sehen elektronenmikroskopisch wie ein Kranz (lat. *corona*) aus, wodurch die Viren ihren Namen bekamen (19).

Humanpathogene Coronaviren sind seit den 1960er Jahren bekannt und verursachen in der Regel harmlose Infektionen der oberen Atemwege (19). Sie können jedoch auch Ursache für schwerwiegende Erkrankungen sein (20–23). Coronaviren können auch bei Tieren zu Erkrankungen führen (19). So können sie bei Schweinen Gastroenteritiden und bei Katzen Peritonitiden oder Polyserositiden verursachen (19). Eine zwischen Menschen und Tieren wechselseitige Übertragung von Coronaviren wurde bis 2003 nicht beobachtet (24). Die Übertragung von Krankheitserregern vom Tier auf den Menschen oder umgekehrt wird als Zoonose bzw. als zoonotische Infektion bezeichnet (24). Dabei können unterschiedliche Erreger wie zum Beispiel Bakterien, Pilze oder Viren übertragen werden (24).

Im Jahr 2003 wurde ein Coronavirus identifiziert, das ausgehend von den südlichen Provinzen Chinas zu einem pandemischen Ausbruch von *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) führte (21, 22). Unter SARS wird eine schwere Erkrankung der Atemwege mit hohem Fieber, Husten und rasch progredienter Dyspnoe verstanden (22). Das Coronavirus wurde nach dem Symptomkomplex SARS benannt und erhielt dementsprechend den Namen *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) (21). Hierbei wird von einer zoonotischen Infektion ausgegangen (24). Als mögliches Erregerreservoir kommen Fledermäuse,

sogenannte Hufeisennasen, und Zibetkatzen infrage, da aus diesen Tieren Coronaviren isoliert wurden, die dem SARS-CoV ähnlich sind (24).

Im September 2012 kam es zu einem weiteren Ausbruch eines Virus aus der Familie der Coronaviridae, dem *Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (25). Der Großteil der beschriebenen Fälle trat auf der arabischen Halbinsel auf (23). Das klinische Erscheinungsbild der untersuchten Fälle war variabel (23). Es reichte von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren Pneumonien mit einem *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), septischem Schock und Multiorganversagen (23). Der Ursprung des MERS-CoV ist noch nicht vollständig geklärt (26). Es werden ebenfalls Fledermäuse als Quelle vermutet, mit Dromedaren als Zwischenwirt (26). Das Virus wurde demnach durch direkten oder indirekten Kontakt von Dromedaren auf Menschen übertragen (26).

Die Viren SARS-CoV und MERS-CoV gehören, wie SARS-CoV-2, zur Unterfamilie der *Orthocoronavirinae* und der Gattung *Betacoronavirus*. Innerhalb der Gattung *Betacoronavirus* gehört SARS-CoV der Untergattung *Sarbecovirus* an. Das MERS-CoV ist der Untergattung *Merbecovirus* zugehörig (27).

SARS-CoV-2 gehört zu den *Coronaviridae*, einer Virenfamilie innerhalb der Ordnung *Nidovirales*, die in mehrere Unterordnungen gegliedert ist. Die *Coronaviridae* gehört zur Unterordnung der *Cornidovirineae*. Die Familie der *Coronaviridae* besteht aus mehreren Unterfamilien und jede Unterfamilie wiederum aus mehreren Gattungen und Untergattungen. Das SARS-CoV-2 gehört zur Unterfamilie der *Orthocoronavirinae* und der Gattung *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 wird der Untergattung *Sarbecovirus* zugeordnet (27).

Die beschriebene Taxonomie der Coronaviridae ist in Abb. 1 „Taxonomie der Coronaviridae“ verkürzt dargestellt.

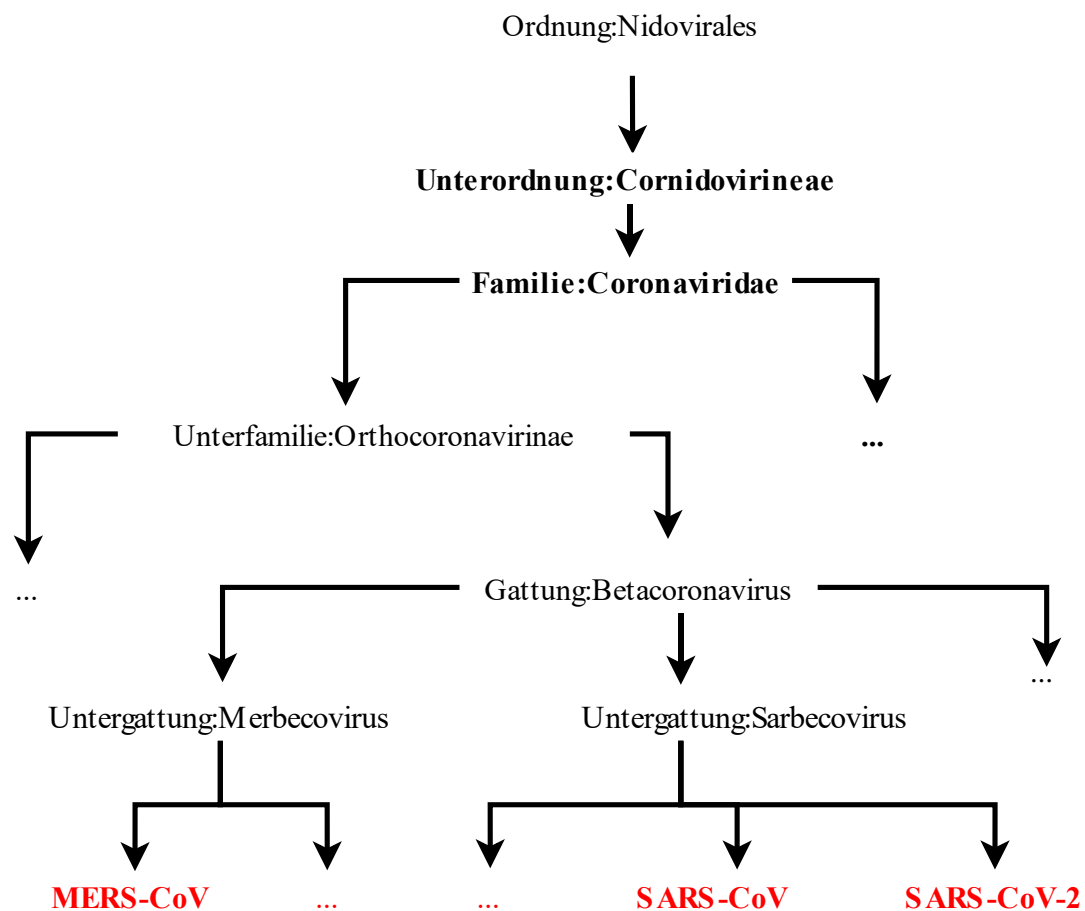


Abb. 1: **Taxonomie der Coronaviridae**, modifiziert nach „Virus Taxonomy: 2019 Release“ (96). Die drei Punkte bei einigen Pfeilen bedeuten, dass der Stammbaum an dieser Stelle abgekürzt wurde, da die Information für den dargestellten Sachverhalt nicht relevant ist.

1.4 Quelle(n) von SARS-CoV-2

Coronaviren sind eine heterogene Gruppe von Viren (28). Sie können unterschiedlichen Klassen zugeordnet werden, die in unterschiedlichen Tieren zu finden sind (29, 30). Alpha- und Betacoronaviren finden sich ausschließlich in Säugetieren wie zum Beispiel in Fledermäusen oder Pangolinen (6, 28, 29). Dahingegen können Gamma- und Deltacoronaviren hauptsächlich bei Vögeln nachgewiesen werden (29). Die Quelle von SARS-CoV-2 scheint, ebenso wie die von SARS-CoV und MERS-CoV, zoonotischen Ursprungs zu sein (31). Als mögliches Reservoir gelten Fledermäuse (32). Dafür spricht, dass in einer Fledermausart, der Java-Hufeisennase, in der chinesischen Provinz Yunnan ein Coronavirus isoliert wurde, das mit dem SARS-CoV-2 in der Genomsequenz zu 96,2 % identisch ist (32). Ein weiteres tierisches Reservoir stellen sogenannte Pangoline, eine Art

Schuppentier, dar (33, 34). Sie sind eine der meistgeschmuggelten Säugetierarten. Ihr Fleisch gilt in China als Delikatesse und ihre Schuppen finden in der traditionellen chinesischen Medizin Anwendung (28). Bei Untersuchungen gefrorener Gewebeproben dieser Tiere, die durch den Zoll in Guangxi im Zeitraum von August 2017 bis Januar 2018 sichergestellt wurden, konnten ebenfalls Coronaviren isoliert werden (33). In sechs von 43 untersuchten Proben, davon zwei Lungenproben, zwei Darmproben, einer Blutprobe und einer gemischte Probe aus Lunge und Darm, zeigten sich Coronaviren, die in einer phylogenetischen Analyse dem SARS-CoV-2 zugeordnet werden konnten (33). Bei einer der Proben wurde durch Genomsequenzierung eine Ähnlichkeit mit dem SARS-CoV-2 von ca. 99 % festgestellt (33).

Nach dem Ausbruch von SARS-CoV-2 wurden, zusätzlich zu den Gewebeproben in Guangxi, fünf Gewebeproben in Guangzhou untersucht (33). Diese wurden bei Zollkontrollen im März 2019 konfisziert (33). Auch hier zeigte sich eine Ähnlichkeit der darin gefundenen Viren im Vergleich mit dem SARS-CoV-2 (33). Die Entdeckung zweier miteinander verwandter Stämme von Coronaviren in den beiden chinesischen Provinzen, die eine große Ähnlichkeit zum SARS-CoV-2 aufwiesen, deutet darauf hin, dass Pangoline relevante Wirte für diese Art von Viren sein könnten (33, 34). Mit Sicherheit lässt sich jedoch nicht sagen, ob es sich bei den Pangolinen um die gesuchte Quelle handelt, da sie sich bei Fledermäusen oder einer bisher unbekannten Quelle infiziert haben könnten (33). Da alle untersuchten Proben geschmuggelten Tieren entnommen wurden, herrscht aktuell Unklarheit darüber, welche Viren diese Tiere bei einem Aufenthalt in ihrem natürlichen Habitat in sich tragen (33). Im Jahr 2021 wurde durch die WHO in Zusammenarbeit mit der Volksrepublik China eine Studie zur Klärung der Herkunft des SARS-CoV-2 durchgeführt (5). Zu diesem Zweck reisten 17 Experten, u. a. von der WHO sowie der *World Organisation for Animal Health*, für 28 Tage nach Wuhan in China (5). Ihren Erkenntnissen zufolge sind die zwei wahrscheinlichsten Szenarien für die Ausbreitung von SARS-CoV-2 entweder eine direkte Übertragung von einem tierischen Wirt auf den Menschen oder eine Infektion des Menschen bei einem tierischen Zwischenwirt, der vorher Kontakt mit der eigentlichen Quelle des Virus hatte (5). Es wird jedoch keine Aussage getroffen, um welche Tiere es sich hierbei handeln könnte (5). Anhand von mehr als 80.000 Proben von Fledermäusen, anderen Wildtieren oder Geflügel gelang der Gruppe der Forschenden kein Nachweis von SARS-CoV-2 (5). Die tierische Quelle bzw. der Zwischenwirt bleibt laut Expertengruppe weiterhin unbekannt, sodass weitere detaillierte Studien zu diesem Thema erforderlich sind (5).

1.5 Neurologie von SARS-CoV-2

Neben den allgemeinen und respiratorischen Symptomen zeigten sich bei Patienten mit COVID-19 auch neurologische Symptome bzw. Erkrankungen (18, 35–38). In mehreren Studien wurde über eine Variation neurologischer Symptome berichtet (35, 39, 40). In einer prospektiven Studie von Balloff et al. wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf 184 hospitalisierte SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende ohne neurologische Vorerkrankungen hinsichtlich einer Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems (PNS) untersucht (37). Es wurden unterschiedliche elektro- und neuropsychologische Testverfahren angewendet (37). Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung des PNS bei 138 Studienteilnehmenden zeigten sich bei 91 Studienteilnehmenden (66 %) pathologische Befunde (37). Sensible Funktionsstörungen traten bei 59 %, motorische Defizite bei 54 % der Untersuchten auf. Affektionen des ZNS wurden in der untersuchten Stichprobe seltener beobachtet (37). Bei 46 von 139 untersuchten Personen (33 %) ließen sich entsprechende Beeinträchtigungen des ZNS nachweisen (37). Die Studienteilnehmenden wurden ebenfalls hinsichtlich kognitiver Einschränkungen mittels *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) untersucht (37). Von den 155 neuropsychologisch getesteten Studienteilnehmenden zeigten 99 (63 %) kognitive Einschränkungen (37). Von den kognitiv eingeschränkten Studienteilnehmenden wiesen 35 % Auffälligkeiten ausschließlich im MoCA, 29 % nur im SDMT und 36 % in beiden Tests auf.

Balloff et al. konnten pathologische somatosensorisch evozierte Potenziale als unabhängigen Risikofaktor für komplizierte Verläufe von COVID-19 identifizieren (37).

Diese Erkenntnis könnte dazu beitragen, schwere Krankheitsverläufe frühzeitig zu erkennen und dementsprechende Therapiemaßnahmen frühzeitig einzuleiten (37).

In einer retrospektiven Studie von Mao et al. wurden bei 78 von 214 (36,4 %) stationär behandelten Patienten Schwindel, Kopfschmerzen und eine Beeinträchtigung des Geschmacks- bzw. Geruchssinns als die häufigsten Manifestationen festgestellt (40). Zudem zeigten sich bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen neurologische Symptome bzw. Erkrankungen häufiger (40). Bei 49 von 58 ARDS-Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden, wurden u. a. Agitation, Verwirrung, Enzephalopathie und positive Pyramidenbahnzeichen beobachtet (39). In einer weiteren retrospektiven multizentrischen Studie wurden 64 COVID-19-Patienten, die neurologische Symptome zeigten,

eingeschlossen; bei ihnen erfolgte eine MRT-Untersuchung des Kopfes (41). Auch hier zeigte sich ein breites Spektrum von Symptomen wie zum Beispiel Verwirrung, Bewusstseinsveränderungen, Pyramidenbahnzeichen und Kopfschmerzen (41). In der MRT-Bildgebung wurden bei 17 (27 %) Patienten ein ischämischer Schlaganfall und bei 8 (13 %) Patienten eine Enzephalitis als die häufigsten Befunde diagnostiziert (41).

Durch SARS-CoV-2 können sowohl im muskuloskelettalen System als auch im ZNS und PNS Beschwerden verursacht werden (39, 40). Es werden unterschiedliche Theorien diskutiert, durch welche Mechanismen SARS-CoV-2 ins ZNS eindringen kann (42). Es besteht die Möglichkeit, dass SARS-CoV-2 über Nervenenden von Hirnnerven, durch die die Atemwege innerviert werden, ins ZNS eindringt (43, 44). Ein anderer Zugangsweg wäre eine hämatogene Ausbreitung, durch die schlussendlich eine Infektion des zentralen Nervensystems entsteht (43).

1.6 Kognitive Einschränkungen

Viele Menschen, die eine SARS-CoV-2-Infektion überstanden haben, klagen über kognitive Defizite, die auch als *Brainfog* bezeichnet werden (45). Dabei lassen sich Unterschiede hinsichtlich der Art und Ausprägung der kognitiven Einschränkungen feststellen (45). Patienten, die aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion in einem Krankenhaus in stationärer Behandlung waren, zeigten häufiger Einschränkungen in den Bereichen Aufmerksamkeit und Sprachfertigkeiten sowie beim Abspeichern und Abrufen von Erinnerungen als Patienten, die ambulant behandelt wurden (45).

Hinsichtlich der kognitiven Leistung scheint ein Unterschied zu bestehen, ob die Patienten sich in einem frühen bzw. subakuten Stadium der Erkrankungen befinden oder bereits genesen sind (46). In einer Studie von Alemanno et al. wurden Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung untersucht. Bei hospitalisierten Patienten zeigte sich eine signifikante Besserung des MoCA-Punktwertes in der Nachkontrolle nach einem Monat im Vergleich zum Punktwert in der subakuten Phase (46). Es stellte sich auch heraus, dass Patienten, die beatmet und sediert, also schwerer erkrankt, waren, am Ende ein besseres kognitives *Outcome* hatten (46).

In einer Studie, in der ausschließlich asymptomatische COVID-19-Patienten mit einer negativen Kontrollgruppe mittels des MoCA verglichen wurden, zeigten die positiven Studienteilnehmenden Einschränkungen in bestimmten Bereichen des Tests, wie zum Beispiel in der Sprache oder bei den visuospatialen Funktionen (47). Bei einem Vergleich der Gesamtergebnisse des MoCA der beiden Gruppen wurde kein Unterschied festgestellt (47).

Auffällig war, dass SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende, die 50 Jahre und älter waren, statistisch signifikant schlechter abschnitten als jüngere SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende (47). So könnte eine bereits zuvor bestehende leichte kognitive Störung durch die Infektion verschlechtert und die Alltagskompetenz älterer Menschen beeinträchtigt worden sein (47).

Daher ist relevant, Menschen auch außerhalb von Krankenhäusern neuropsychologisch zu testen, zumal die meisten COVID-19-Patienten ambulant und nicht im Krankenhaus behandelt werden (48). Es ist auch möglich, dass die Ergebnisse der Studienteilnehmenden durch die Krankenhausumgebung oder spezielle Therapien wie künstliche Beatmung oder Medikamente verfälscht wurden (40, 46, 47).

1.7 Long COVID-19 und das Post-COVID-Syndrom

Das SARS-CoV-2 kann eine Vielzahl von Organsystemen betreffen und somit können sich Patienten mit unterschiedlichen Symptomen präsentieren (35, 38). Neben der Lunge können u. a. das Herz, der Gastrointestinaltrakt oder das ZNS betroffen sein (49). Bestehen die Symptome bis zu vier Wochen, wird von einer akuten COVID-19-Erkrankung gesprochen (50). Bei vier bis zwölf Wochen geht es um Long COVID. Schätzungen zufolge sind mindestens 65 Millionen Menschen weltweit von Long COVID betroffen (49). Es wird jedoch angenommen, dass die Zahl höher ist, da von einer hohen Anzahl nicht dokumentierter COVID-19-Fälle ausgegangen wird (49).

Wenn über zwölf Wochen hinaus Symptome bestehen und diese sich nicht durch eine andere Erkrankung erklären lassen, wird dies als Post-COVID-19-Syndrom verstanden (50). Sehr häufig bis häufig auftretende Symptome sind u. a. Fatigue, Dyspnoe, Kopf- und Gliederschmerzen, Riech- und Geschmacksstörungen, Husten und kognitive Einschränkungen (50). Es besteht die Annahme, dass zwölf Wochen oder länger nach erfolgter Diagnose von COVID-19 bereits ein Drittel der betroffenen Personen schon einmal unter einer länger andauernden Fatigue gelitten hat (51). Ebenfalls nach zwölf Wochen oder länger wird angenommen, dass bei einem Fünftel der untersuchten Personen kognitive Einschränkungen aufgetreten sind. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich, in der 236.379 Patientenakten ausgewertet wurden, wurde nach sechs Monaten eine ähnliche Entwicklung gezeigt (52). Unter den untersuchten Personen lag die Inzidenz für eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung bei ca. 30 %, wobei es sich bei 13 % der Fälle um eine Erstdiagnose handelte (52). Die Autoren stellten heraus, dass das Risiko für eine

psychiatrische oder neurologische Erkrankung bei schweren COVID-19-Verläufen wahrscheinlicher ist, es bei leichten Verläufen aber auch dazu kommen kann (52).

1.8 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist eine von mehreren Dissertationsarbeiten, in denen es um die Ergebnisse einer prospektiven und populationsbasierten Studie „POPCOV²“ – „Population-based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2“ geht (53). Während in der POPCOV²-Studie 241 Studienteilnehmende anhand von bis zu fünf Testungen in einem Zeitraum von Dezember 2020 bis Februar 2022 untersucht wurden, geht es in der vorliegenden Arbeit um den Vergleich der Ergebnisse des MoCA zwischen SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden aus den ersten beiden Testungen. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der ab dem 8. März 2021 zusätzlich erhobenen Fragebögen des *Beck Depression Inventory-Fast Screens* (BDI-FS) sowie des *Brief Fatigue Inventory* (BFI) aus der ersten und zweiten Testung analysiert und vergleichend gegenübergestellt.

So sollen in dieser Arbeit mögliche kognitive Einschränkungen bei nicht hospitalisierten Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion mittels MoCA erfasst werden. Die Ergebnisse der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden werden mit vergleichbaren SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden verglichen, um einen möglichen Einfluss des SARS-CoV-2 auf die kognitive Leistung der Studienteilnehmenden zu erfassen.

Zudem sollen mithilfe des BDI-FS die Stimmung der Studienteilnehmenden erfasst und mögliche Einflüsse auf die kognitive Leistung festgestellt werden. Anhand des BFI sollte eine mögliche Fatigue-Symptomatik, eventuell verursacht durch das SARS-CoV-2, bei den Studienteilnehmenden erkannt und ihr Einfluss auf die kognitive *Performance* ermittelt werden.

Es wurden folgende Forschungsfragen formuliert:

1. Lassen sich bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden, die sich im Raum Düsseldorf in Heimquarantäne befinden, kognitive Funktionseinschränkungen über eine Remote-Testung anhand des MoCA in der akuten Krankheitsphase und im Verlauf nach vier bis sechs Wochen nachweisen?
2. Hat eine mögliche depressive Verstimmung Einfluss auf die kognitive *Performance* der Studienteilnehmenden?

3. Hat eine Fatigue-Symptomatik bei vorliegender SARS-CoV-2-Infektion einen Einfluss auf die kognitive *Performance* der Studienteilnehmenden?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Rekrutierung startete im Dezember 2020 und erfolgte bis Februar 2022 in Kooperation mit dem Gesundheitsamt Düsseldorf. Die Abstriche wurden in einer Diagnosepraxis mit *Drive-in* und durch mobile Abstrichtteams durchgeführt. Jede durch das Gesundheitsamt Düsseldorf getestete Person erhielt einen Flyer, in dem über die Studie und die Studienteilnahme informiert wurde. In den relevanten Räumlichkeiten der Diagnosepraxis wurden zusätzlich großformatige Poster mit detaillierten Informationen aufgehängt. Aufgrund sinkender Abstrichzahlen wurde ab dem 26. Januar 2021 zusätzlich mit der Rekrutierung in der Abstrichstelle des Universitätsklinikums Düsseldorf begonnen. Insgesamt konnten 241 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmenden lag bei 39,9 Jahren, 123 Personen waren weiblich und 114 Personen männlich.

2.2 Ethik

Am 8. Dezember 2020 wurde der Studie ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt. Die Studiennummer lautet: 2020-1198.

Die Studie wurde am 21. Dezember 2020 unter der Studien-ID DRKS00023241 beim Deutschen Register für klinische Studien registriert.

Die Untersuchungen wurden auf Grundlage der Deklaration des Weltärztebundes zu „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ (Revidierte Deklaration von Helsinki) durchgeführt.

Den Studienteilnehmenden entstanden durch ein früheres Ausscheiden aus der Studie keine Nachteile.

2.3 Studienteilnahme

Für die Studienteilnahme erforderlich waren ein *Polymerase-Chain-Reaction-Test* (PCR-Test) auf SARS-CoV-2, der nicht älter als sieben Tage sein durfte, ein internetfähiges Endgerät mit Mikrofon und Kamera, das Verständnis des Studienablaufs, die Einwilligung zur Teilnahme, die Bereitschaft, die Untersuchung über Videotelefonie durchzuführen, und ein Mindestalter von 18 Jahren.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Die Untersuchungen der Studienteilnehmenden fanden über das Videotelefonieprogramm CLICKDOC[®] statt. Sie bestanden aus einem Anamnesegegespräch, dem MoCA, dem BDI-FS und dem BFI.

2.4.1 Anamnesegegespräch

Im Anamnesegegespräch wurden die Studienteilnehmenden zu Geschlecht, Nationalität, Beruf, Familienstand, Vorerkrankungen, aktuellen Medikamenten, Allergien und akuten Symptomen befragt. Die abgefragten Informationen wurden in einem Untersuchungsprotokoll dokumentiert.

2.4.2 Montreal Cognitive Assessment

Der MoCA-Test ist ein *Screening*-Instrument für leichte kognitive Störungen (54). Die kognitiven Funktionen werden in Hinblick auf Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktionsfähigkeit, Orientierung, Exekutivfunktionen und visuospatiale Fähigkeiten überprüft (54). Der MoCA besteht aus unterschiedlichen Aufgaben wie zum Beispiel dem Zeichnen eines dreidimensionalen Würfels, der Wiederholung vorgelesener Zahlenreihenfolgen oder dem Benennen möglichst vieler Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben innerhalb von 60 Sekunden. Die Durchführung dauert etwa zehn Minuten und es können maximal 30 Punkte erreicht werden (54). Der *Cut-off*-Wert liegt bei 26 Punkten. Bei 25 Punkten oder weniger liegt eine milde kognitive Beeinträchtigung vor (54). Jede Aufgabe wurde vor der Bearbeitung durch die Versuchsleitung erläutert. Die genauen Anweisungen für jede Aufgabe wurden der offiziellen Anleitung für den MoCA entnommen. Für die ersten beiden Aufgabenbereiche „Visuospatial/Exekutiv“ und „Benennen“ wurde die *Screensharing*-Funktion von CLICKDOC[®] verwendet. So war es den Studienteilnehmenden möglich, die zu lösenden Aufgaben direkt im Videotelefonieprogramm zu sehen. Die Studienteilnehmenden sagten der Versuchsleiterin oder dem Versuchsleiter die Lösungen an bzw. präsentierten die geforderten Zeichnungen zur Kontrolle via Kamera. Die nachfolgend beschriebenen Aufgaben wurden im Videotelefonat ohne *Screensharing*-Funktion bearbeitet. Im letzten Abschnitt „Orientierung“ wurden die Studienteilnehmenden gebeten, die Augen zu schließen, um ein Ablesen der Informationen von ihrem Endgerät zu verhindern. Die Ergebnisse wurden während der Testung handschriftlich auf einem MoCA-Testbogen durch die Versuchsleiterin bzw. den Versuchsleiter notiert.

Bei der Anwendung des MoCA über Videotelefonie gibt es keinen Unterschied im Ergebnis verglichen mit der *Face-to-Face*-Anwendung (55, 56). Die Testung über Videotelefonie stellt eine zuverlässige und präzise Alternative dar (55, 57).

2.4.3 Brief Fatigue Inventory

Das BFI ist ein Fragebogen, der zur Beurteilung der Schwere von Fatigue und den damit einhergehenden Einschränkungen genutzt wird (58). Das BFI beginnt mit einer allgemeinen Frage, ob der Patient sich in der letzten Woche ungewöhnlich matt oder müde gefühlt hat (58). Es schließen sich drei Fragen an, bei denen die Studienteilnehmenden dazu aufgefordert werden, die Intensität der Fatigue in diesem Moment, die üblicherweise vorliegende Fatigue und die stärkste Fatigue jeweils anhand einer Punkteskala von 0 bis 10 einzuschätzen (58). Dabei bedeutet 0 keine Ermüdung und 10 stärkste vorstellbare Müdigkeit (58). Anschließend werden die Studienteilnehmenden gebeten, in den Bereichen allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen und Lebensfreude abzuschätzen, wie stark sie im jeweiligen Bereich durch die Fatigue eingeschränkt sind (58). Auch hier erfolgt die Bewertung mittels einer Punkteskala von 0 bis 10, wobei 0 keine Beeinträchtigung und 10 vollständige Beeinträchtigung bedeutet (58). Die Studienteilnehmenden sollen bei ihrer Antwort einen Zeitraum von sieben Tagen berücksichtigen (58).

Erreichen die Studienteilnehmenden insgesamt einen Punktwert von 1 bis 3 Punkten wird dies als leichte Fatigue gewertet. Ein Punktwert von 4 bis 6 bedeutet eine moderate Fatigue und 7 bis 10 Punkte stehen für eine schwere Fatigue (58, 59).

Der Fragebogen des BFI wurde mittels *Screensharing*-Funktion von CLICKDOC® direkt mit den Studienteilnehmenden geteilt. Anschließend ging die Versuchsleitung die Fragen mit den Studienteilnehmenden gemeinsam durch. Die Ergebnisse der Studienteilnehmenden wurden von der Versuchsleitung handschriftlich auf einem ausgedruckten Bogen des BFI vermerkt.

2.4.4 Beck Depression Inventory-Fast Screen

Der BDI-FS ist ein Fragebogen, der zur Erkennung einer Depression und zur Einschätzung ihrer Schwere verwendet wird (60). Der Fragebogen besteht aus sieben Gruppen von Aussagen (61). Abgefragt werden Dysphorie, Anhedonie, Suizidalität und kognitive Einschränkungen (62). Dabei sollen die Studienteilnehmenden die jeweilige Aussage anhand einer Skala von 0 bis 3 beantworten (62). Die Durchführung dauert im Normalfall weniger als fünf Minuten (62). Die zu erreichende Punktzahl kann zwischen 0 und 21 Punkten liegen

(62). Eine höhere Zahl impliziert eine stärkere depressive Symptomatik (62). Eine Punktzahl von 0 bis 3 steht für minimale bzw. keine Depression, 4 bis 8 Punkte kennzeichnen eine milde Depression, 9 bis 12 Punkte stehen für eine moderate Depression und 13 bis 21 Punkte deuten auf eine schwere bzw. starke Depression hin (63). Eine Punktzahl von 4 Punkten stellt den *Cut-off* für die klinische Signifikanz dar (64).

Zur Befragung wurde der Fragebogen des BDI-FS mittels *Screensharing*-Funktion von CLICKDOC® direkt mit den Studienteilnehmenden geteilt. Anschließend ging die Versuchsleitung die Fragen mit den Studienteilnehmenden gemeinsam durch. Die Ergebnisse der Studienteilnehmenden wurden von der Versuchsleitung handschriftlich auf einem ausgedruckten Bogen des BDI-FS vermerkt.

2.4.5 Untersuchungszeitpunkte

Alle Studienteilnehmenden, sowohl SARS-CoV-2-positive als auch SARS-CoV-2-negative, sollten insgesamt viermal neuropsychologisch untersucht werden. Die erste Testung erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach dem PCR-Test auf SARS-CoV-2, um Veränderungen der Kognition in der akuten Phase der Erkrankung zu identifizieren. Die zweite, dritte und vierte Untersuchung erfolgten vier bis sechs, zwölf bis 14 und 26 Wochen später, um eine Veränderung gegenüber der ersten Testung zu erfassen und somit die längerfristigen Folgen von SARS-CoV-2 auf die kognitiven Fähigkeiten zu beurteilen. Bei der zweiten und dritten Untersuchung wurden Alternativversionen des MoCA verwendet. Diese beinhalteten grundsätzlich die gleichen Aufgaben, allerdings immer mit geringfügigen Änderungen. So musste zum Beispiel anstatt eines Würfels ein Quader gezeichnet oder eine andere Zahlenreihenfolge wiederholt werden. Durch diese Abwandlungen sollte ein Lerneffekt der Studienteilnehmenden bei Testwiederholung verhindert werden.

Zusätzlich wurde bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden nach 48 bis 52 Wochen eine fünfte Untersuchung durchgeführt, wenn die vierte einen Punktwert beim MoCA von weniger als 26 aufwies.

Die Testungen wurden von vier Medizinstudierenden der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt, die im Vorfeld der Untersuchungen durch eine klinisch erfahrene Neuropsychologin geschult worden waren.

Die Untersuchungszeitpunkte sind in Abb. 2 „Untersuchungszeitpunkte für alle Studienteilnehmenden“ und Abb. 3 „Zusätzlicher Untersuchungszeitpunkt für SARS-CoV-2-

positive Studienteilnehmende“ grafisch dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Ergebnisse der ersten und zweiten Testung ausgewertet.

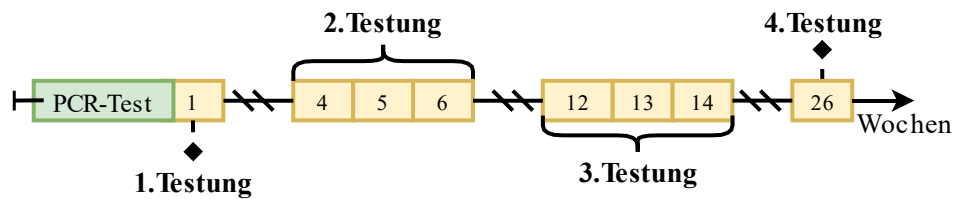


Abb. 2: **Untersuchungszeitpunkte für alle Studienteilnehmenden.** Anhand des Zeitstrahls wird der Zeitraum von der ersten bis zur vierten Testung in Wochen abgebildet, mit den schrägen Doppelstrichen wird ein Sprung in der Wochenanzahl angezeigt. Die Kästchen des PCR-Tests und der ersten Woche sind aneinandergerückt, da die erste Testung innerhalb einer Woche nach dem PCR-Test erfolgen sollte.

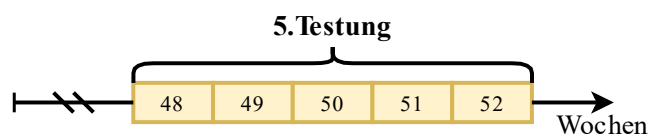


Abb. 3: **Zusätzlicher Untersuchungszeitpunkt für SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende:** Anhand des Zeitstrahls wird der Zeitraum der fünften Testung in Wochen abgebildet. Mit den schrägen Doppelstrichen wird ein Sprung in der Wochenanzahl angezeigt. Die fünfte Testung erfolgte nur bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden und einem Punktwert im MoCA von unter 26 Punkten in der vierten Testung.

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 27. Betrachtet wurden die Variablen SARS-CoV-2, Alter, Geschlecht, Bildungsstand, MoCA bei erster und zweiter Testung, BDI-FS bei erster und zweiter Testung, BFI bei erster und zweiter Testung sowie das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Krankheitssymptomen. Der Vergleich der beiden unabhängigen Gruppen, der SARS-CoV-2-positiven und -negativen Studienteilnehmenden, erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Der Vergleich der Ergebnisse innerhalb einer dieser Gruppen erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Für die Korrelation zwischen dem MoCA und dem BDI-FS bzw. dem BFI wurde die Spearman-Rangkorrelation verwendet. Der Zusammenhang zwischen den durch die Studienteilnehmenden angegebenen Symptomen und SARS-CoV-2 wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Bei den folgenden Auswertungen von Mittelwerten wird, sofern nicht anders angegeben, von einem Fehlniveau von 0,05 ausgegangen und dementsprechend werden p-Werte $> 0,05$ als statistisch nicht signifikant gewertet.

2.6 Verwendete Software

Software	Version	Entwickler
Word	2405	Microsoft Corporation
Excel	2405	Microsoft Corporation
CLICKDOC	5.0	CGM Mobile Services GmbH
Adobe Reader DC	24.002.20965	Adobe Inc.
SPSS	27	IBM
Inkscape	1.3.2	Inkscape Community
Draw.io	24.7.5	SEIBERT/MEDIA
ChatGPT	GPT-4, GPT-5	OpenAI

Tabelle 1: **Übersicht verwendeter Software**, Auflistung verwendeter Software mit Informationen zu Version und Entwickler.

2.7 Verwendung Künstlicher Intelligenz

Zur sprachlichen Optimierung einzelner Absätze hinsichtlich Stil, Ausdruck und Rechtschreibung wurde ChatGPT eingesetzt. Inhaltliche Aussagen, Belege und Argumentationsketten wurden vom Verfasser eigenständig entwickelt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der POPCOV²-Studie

Im Zeitraum von Dezember 2020 bis Februar 2022 wurden 241 Personen in die POPCOV²-Studie eingeschlossen. Es wurden u. a. Geschlecht, Alter, Bildungsstand und SARS-CoV-2-Status der Studienteilnehmenden erhoben. Von den 241 untersuchten Personen waren 114 männlich und 123 weiblich, bei vier Personen fehlte die Angabe zum Geschlecht. 72 männliche Studienteilnehmende waren SARS-CoV-2-positiv und 42 SARS-CoV-2-negativ. Von den weiblichen Studienteilnehmenden waren 96 SARS-CoV-2-positiv und 27 SARS-CoV-2-negativ.

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden lag bei 39,9 ($\pm 13,528$) Jahren. Das minimale Alter war 19 Jahre, das maximale Alter lag bei 77 Jahren. Bei vier Studienteilnehmenden fehlte die Altersangabe.

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden lag das durchschnittliche Alter bei 39,59 ($\pm 12,769$) Jahren. Das Minimum lag hier bei 20 Jahren und das Maximum bei 69 Jahren.

Das durchschnittliche Alter bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden lag bei 40,65 ($\pm 15,294$) Jahren. Das Alter der Studienteilnehmenden lag zwischen 19 und 77 Jahren. Die zusätzliche Einteilung in Altersgruppen erfolgte, um einen Überblick über die Altersstruktur in der Studie zu erhalten. Bei Betrachtung aller Studienteilnehmenden, unabhängig von ihrem SARS-CoV-2-Status, umfasste die Gruppe der ≤ 20 -Jährigen fünf Menschen. In der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen befanden sich 71 Studienteilnehmende. Die Altersklasse 31 bis 40 Jahre umfasste 53 Personen. 50 Studienteilnehmende gehörten der Gruppe der 41- bis 50-Jährigen an. Den beiden letzten Altersgruppen 61 bis 70 Jahre und 71 bis 80 Jahre waren 21 bzw. zwei Studienteilnehmende zuzuordnen.

Bei einer Aufteilung der Altersgruppen nach SARS-CoV-2-Status waren bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der Gruppe der ≤ 20 -Jährigen drei Personen. Der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen waren 49 Personen zuzuordnen. In den Gruppen der 31- bis 40-Jährigen und 41- bis 50-Jährigen waren es 39 und 40, bei den 51- bis 60-Jährigen 24 SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende. 13 Studienteilnehmende umfasste die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen. In der Gruppe der 71- bis 80-Jährigen waren keine Personen vertreten.

Bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden gehörten zwei Personen der Gruppe der ≤ 20 -Jährigen an. 22 Studienteilnehmende waren der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen zuzuordnen. In der Gruppe der 31- bis 40-Jährigen gab es 14 Studienteilnehmende. Die Gruppen der 41- bis 50- und 51- bis 60-Jährigen umfassten zehn bzw. elf Studienteilnehmende. Acht Studienteilnehmende waren der Gruppe der 61- bis 70-Jährigen zugehörig. In der Altersgruppe der 71- bis 80-Jährigen waren es zwei Studienteilnehmende.

In der Studie wurde auch der Bildungsstand der Studienteilnehmenden abgefragt. Die Einteilung erfolgte anhand der Gruppen Abschluss der Mittleren Reife, Abschluss der Mittleren Reife mit anschließender abgeschlossener Ausbildung, Abschluss des Abiturs, Abschluss des Abiturs mit anschließender abgeschlossener Ausbildung und Abschluss des Abiturs mit folgendem abgeschlossenem Hochschulstudium. Bei Betrachtung aller Studienteilnehmenden ohne Berücksichtigung des SARS-CoV-2-Status hatten zwei Studienteilnehmende die Mittlere Reife, 21 Studienteilnehmende hatten die Mittlere Reife und eine abgeschlossene Ausbildung, drei Studienteilnehmende hatten Abitur, 27 der Studienteilnehmenden hatten das Abitur abgeschlossen und anschließend eine Ausbildung absolviert und 178 Studienteilnehmende schlossen nach ihrem Abitur ein Hochschulstudium ab. Bei vier Studienteilnehmenden lagen keine Informationen zum Bildungsstand vor.

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden hatte eine Person die Mittlere Reife abgeschlossen, 16 Studienteilnehmende hatten die Mittlere Reife und eine abgeschlossene Berufsausbildung absolviert, eine Person hatte das Abitur abgeschlossen, 17 der Studienteilnehmenden hatten das Abitur und eine abgeschlossene Berufsausbildung und 129 Studienteilnehmende hatten Abitur und ein abgeschlossenes Hochschulstudium vorzuweisen.

Bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden hatte eine Person die Mittlere Reife erreicht, fünf Studienteilnehmende hatten die Mittlere Reife und eine abgeschlossene Berufsausbildung, zwei Studienteilnehmende hatten das Abitur abgeschlossen, zehn Studienteilnehmende hatten ein Abitur sowie eine abgeschlossene Berufsausbildung und 49 Studienteilnehmende hatten Abitur und ein absolviertes Hochschulstudium.

Die beschriebenen Informationen zu Geschlecht, Alter, Bildungsstand und SARS-CoV-2-Status sind in Tabelle 2 „Charakteristika der Studienteilnehmenden“ noch einmal aufgeführt.

	Alle Fälle	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Geschlecht			
Männlich	114 (47,3 %)	72 (42,6 %)	42 (60 %)
Weiblich	123 (51,0 %)	96 (56,8 %)	27 (38,6 %)
Fehlend	4 (1,7 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)
Gesamt	241 (100 %)	169 (100 %)	70 (100 %)
Altersstruktur in Jahren			
Altersgruppe ≤ 20	5 (2,1 %)	3 (1,8 %)	2 (2,9 %)
Altersgruppe 21 - 30	71 (29,5 %)	49 (29,0 %)	22 (31,4 %)
Altersgruppe 31 - 40	53 (22,0 %)	39 (23,1 %)	14 (20,0 %)
Altersgruppe 41 - 50	50 (20,7 %)	40 (23,7 %)	10 (14,3 %)
Altersgruppe 51 - 60	35 (14,5 %)	24 (14,2 %)	11 (15,7 %)
Altersgruppe 61 - 70	21 (8,7 %)	13 (7,7 %)	8 (11,4 %)
Altersgruppe 71 - 80	2 (0,8 %)	0	2 (2,9 %)
Minimum	19	20	19
Maximum	77	69	77
Mittelwert	39,9	39,59	40,65
Standardabweichung	13,528	12,769	15,294
Fehlend	4 (1,7 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)
Bildungsgrad			
Mittlere Reife	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)
Mittlere Reife + Ausbildung	21 (8,7 %)	16 (9,5 %)	5 (7,1 %)
Abitur	3 (1,2 %)	1 (0,6 %)	2 (2,9 %)
Abitur + Ausbildung	27 (11,2 %)	17 (10,1 %)	10 (14,3 %)
Abitur + Hochschulstudium	178 (73,9 %)	129 (76,3 %)	49 (70,0 %)
Fehlend	10 (4,1 %)	5 (3,0 %)	3 (4,3 %)

Tabelle 2: **Charakteristika der Studienteilnehmenden**; Darstellung der erhobenen demografischen Daten für alle Studienteilnehmenden sowie unterteilt anhand des Infektionsstatus der Studienteilnehmenden in SARS-CoV-2-positiv und SARS-CoV-2-negativ, Angabe der Anzahl.

3.2 Festgestellte Symptome in der POPCOV²-Studie

Bei der ersten Testung wurden sowohl die SARS-CoV-2-positiven als auch die SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden nach aktuell vorhandenen Symptomen befragt. Die abgefragten Symptome beinhalteten Husten, Schnupfen, Geruchs- und/oder Geschmacksverlust, Fieber sowie Kopf- und/oder Gliederschmerzen.

Von den insgesamt 241 eingeschlossenen Studienteilnehmenden waren 169 SARS-CoV-2-positiv und 70 SARS-CoV-2-negativ. Bei zwei Studienteilnehmenden fehlte der SARS-CoV-2-Status.

In der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden hatten von 169 Studienteilnehmenden 90 Husten, 15 Fieber und 81 Schnupfen. Bei 65 Studienteilnehmenden lagen Geruchs- und/oder Geschmacksverlust vor und bei 70 Studienteilnehmenden ließen sich

Kopf- und/oder Gliederschmerzen feststellen. Von Halsschmerzen berichteten 30 Studienteilnehmende.

In der SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe hatten von den insgesamt 70 Studienteilnehmenden elf Personen Husten, eine Person hatte Fieber und acht Studienteilnehmende hatten Schnupfen. Drei der Studienteilnehmenden berichteten über einen Geschmacks- und/oder Geruchsverlust. Acht der untersuchten Personen berichteten von Kopf- und/oder Gliederschmerzen. Halsschmerzen hatten elf der befragten Studienteilnehmenden.

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infektionsstatus der Studienteilnehmenden und dem Auftreten der beobachteten Symptome Husten ($p < 0,001$, Fieber ($p = 0,037$), Schnupfen ($p < 0,001$), Geruchs-/Geschmacksverlust ($p < 0,001$) sowie Kopf- und Gliederschmerzen ($p < 0,001$).

Lediglich beim Symptom Halsschmerzen ($p = 0,758$) zeigte sich kein Zusammenhang.

Nachfolgend sind in Tabelle 3 „Symptome der Studienteilnehmenden bei der 1. Testung“ die Häufigkeiten der einzelnen Symptome inklusive der fehlenden Werte und die Signifikanz der jeweiligen Symptome in Bezug auf SARS-CoV-2 aufgelistet.

Symptome	SARS-CoV-2-positiv			SARS-CoV-2-negativ			x ²
	Ja	Nein	Fehlend	Ja	Nein	Fehlend	
Husten	90 (53,3 %)	78 (46,2 %)	1 (0,6 %)	11 (15,7 %)	58 (82,9 %)	1 (1,4 %)	$p = <0,001$
Fieber	15 (8,9 %)	153 (90,5 %)	1 (0,6 %)	1 (1,4 %)	68 (97,1 %)	1 (1,4 %)	$p = 0.037$
Schnupfen	81 (47,9 %)	86 (50,9 %)	2 (1,2 %)	8 (11,4 %)	61 (87,1 %)	1 (1,4 %)	$p = <0,001$
Geruchs- /Geschmacksverlust	65 (38,5 %)	103 (60,9 %)	1 (0,6 %)	3 (4,3 %)	66 (94,3 %)	1 (1,4 %)	$p = <0,001$
Kopf- /Gliederschmerzen	70 (41,4 %)	97 (57,4 %)	2 (1,2 %)	8 (11,4 %)	61 (87,1 %)	1 (1,4 %)	$p = <0,001$
Halsschmerzen	30 (17,8 %)	138 (81,7 %)	1 (0,6 %)	11 (15,7 %)	57 (81,4 %)	2 (2,9 %)	$p = 0,758$

Tabelle 3: **Symptome der Studienteilnehmenden bei der 1. Testung**; Angabe der Anzahl von Fällen jeweils in absoluten Zahlen und prozentual (in Klammern). „Fehlend“ bedeutet, dass die Information zum jeweiligen Symptom fehlt; x² steht für die Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests berechnet für das jeweilige Symptom in der Zeile und den Infektionsstatus der Studienteilnehmenden.

3.3 Auswertung der Ergebnisse des MoCA

3.3.1 1. Testung

Die erste Testung erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach dem PCR-Test auf SARS-CoV-2. Anhand des MoCA zeigten sich keine Unterschiede zwischen den SARS-CoV-2-positiven ($26,39 \pm 2,16$) und den SARS-CoV-2-negativen ($26,63 \pm 2,103$) Studienteilnehmenden ($p = 0,284$).

Die minimal erreichte Punktzahl lag bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden bei 20 Punkten, maximal wurden in der Gruppe 30 Punkte erzielt.

In der negativen Kontrollgruppe lag das Minimum bei 21 Punkten und das Maximum ebenfalls bei 30 Punkten. In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe lagen 62 (40,7 %) Studienteilnehmende unter dem *Cut-off*-Wert von 26 Punkten, in der negativen Kontrollgruppe waren es 18 (27,7 %).

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe lag bei 17 (10,1 %) Studienteilnehmenden keine Punktzahl vor. In der negativen Kontrollgruppe fehlte der Punktwert bei fünf (7,1 %) Studienteilnehmenden. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4 „Statistische Kennzahlen des MoCA in der 1. Testung“ zusammengefasst.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	26,39	26,63
SD	2,16	2,103
Median	27	27
Minimum	20	21
Maximum	30	30
≤ 25 Punkte	62 (40,7 %)	18 (27,7 %)
Fehlend	17 (10,1 %)	5 (7,1 %)

Tabelle 4: **Statistische Kennzahlen des MoCA in der 1. Testung.** Dargestellt ist die deskriptive Statistik für die Erstuntersuchung von SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden mittels des MoCA; 25 und weniger Punkte im MoCA weisen auf eine kognitive Beeinträchtigung bei den Studienteilnehmenden hin und wurden deshalb gesondert in einer Zeile dargestellt; SD= Standardabweichung.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse der SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der ersten Testung mittels des MoCA zu ermöglichen, werden die Daten in Abb. 4 „Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 1. Testung“ grafisch dargestellt.

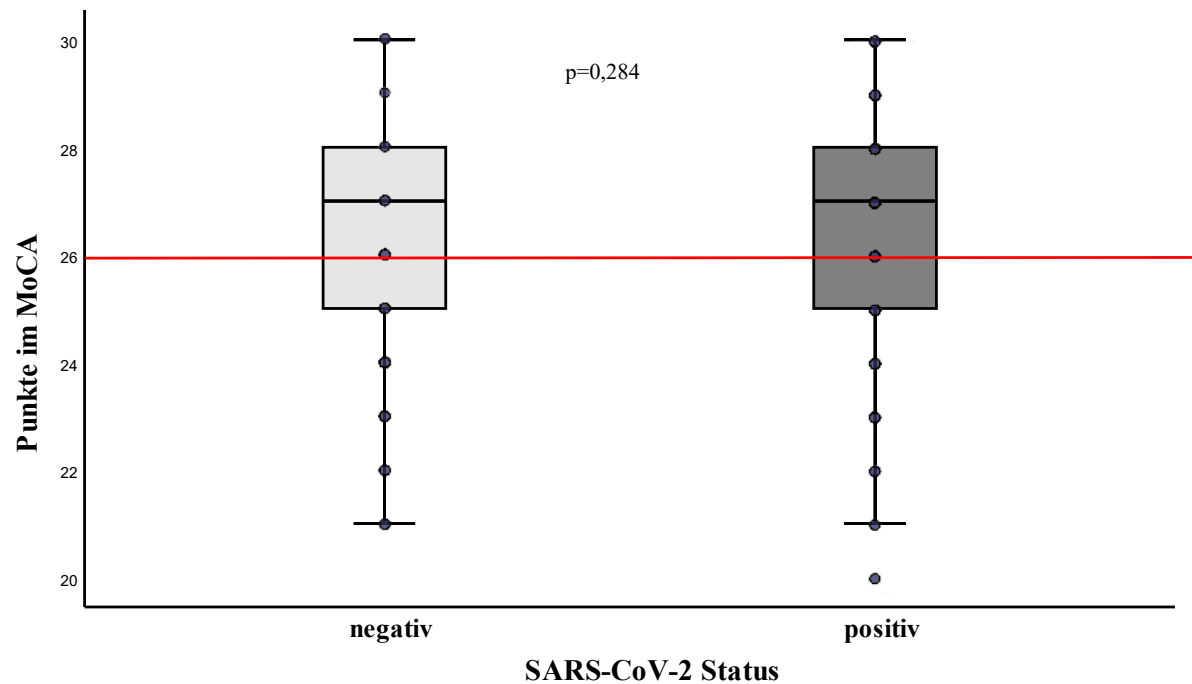


Abb. 4: **Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 1. Testung.** Die Unterteilung erfolgt anhand des Infektionsstatus der Studienteilnehmenden in SARS-CoV-2-positiv und SARS-CoV-2-negativ. Der rote Strich markiert den *Cut-off*-Wert von 26 Punkten. Ein Punktwert unter 26 Punkten weist auf eine kognitive Einschränkung hin. Der ermittelte p-Wert für den Mann-Whitney-U-Test für beiden Gruppen wurde zwischen den Boxplots eingefügt.

3.3.2 2. Testung

In der zweiten Testung zeigte sich ein Unterschied im MoCA zwischen den SARS-CoV-2-positiven ($26,93 \pm 2,267$) und den SARS-CoV-2-negativen ($27,8 \pm 1,734$)

Studienteilnehmenden ($p = 0,012$). Die zweite Testung erfolgte innerhalb von vier bis sechs Wochen nach der ersten.

Die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden erreichten im Minimum 20 Punkte und der maximal erreichte Wert lag bei 30 Punkten. Die minimal erreichte Punktzahl lag bei der negativen Kontrollgruppe bei 24, maximal wurden 30 Punkte erreicht.

Von den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden lagen 30 (19,7 %) Personen unter dem *Cut-off*-Wert von 26 Punkten. In der negativen Kontrollgruppe lagen neun (13,8 %) Studienteilnehmende unterhalb des *Cut-off*-Werts.

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe fehlten von 17 (10,1 %) Studienteilnehmenden die MoCA-Werte, bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden bei fünf (7,1 %) Personen. Die Ergebnisse der zweiten Testung sind nachfolgend in Tabelle 5, „Statistische Kennzahlen des MoCA in der 2. Testung“ zusammengefasst.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	26,93	27,8
SD	2,267	1,734
Median	27	28
Minimum	20	24
Maximum	30	30
≤ 25 Punkte	30 (19,7 %)	9 (13,8 %)
Fehlend	17 (10,1 %)	5 (7,1 %)

Tabelle 5: **Statistische Kennzahlen des MoCA in der 2. Testung.** Dargestellt ist die deskriptive Statistik für die 2. Testung von SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden mittels MoCA; 25 und weniger Punkte im MoCA weisen auf eine kognitive Beeinträchtigung hin und wurden deshalb noch einmal gesondert in einer Zeile dargestellt; SD= Standardabweichung.

Auch hier wurden die Ergebnisse zur besseren Vergleichbarkeit in Abb. 5: „Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 2. Testung“ grafisch dargestellt.

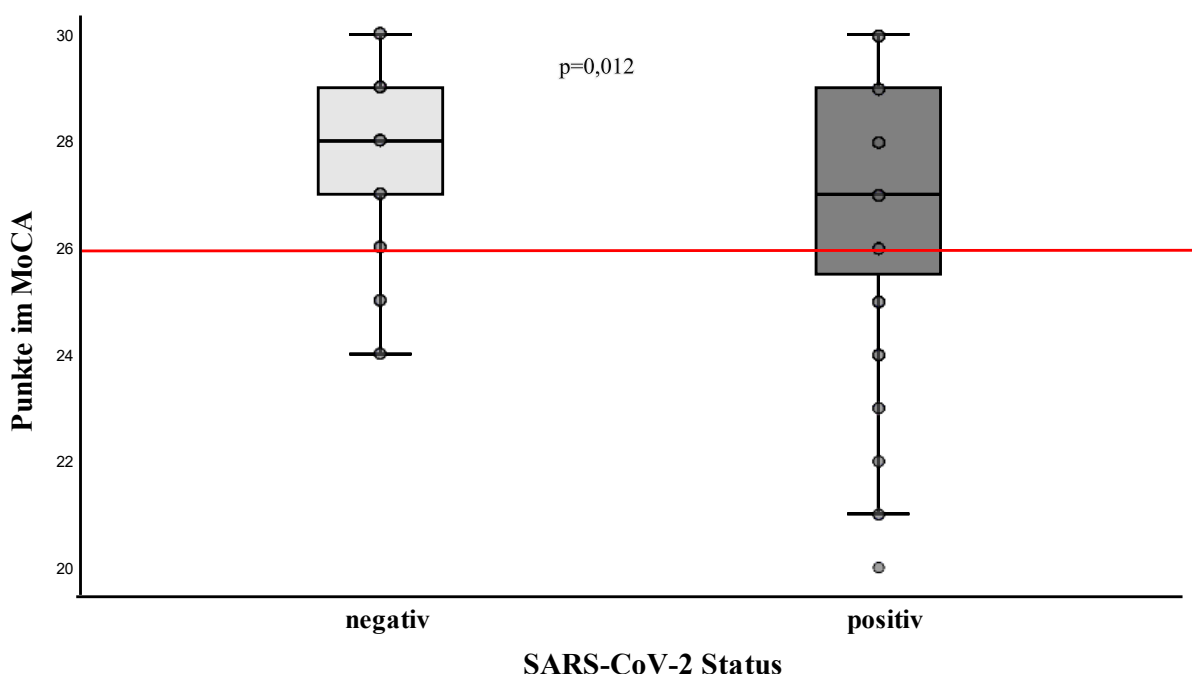


Abb. 5: **Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 2. Testung.** Die Unterteilung erfolgte anhand des Infektionsstatus der Studienteilnehmenden in SARS-CoV-2-positiv und SARS-CoV-2-negativ. Der rote Strich markiert den *Cut-off*-Wert von 26 Punkten. Ein Punktwert unter 26 weist auf eine kognitive Einschränkung hin. Der ermittelte p-Wert für den Mann-Whitney-U-Test für beide Gruppen wurde zwischen beiden Boxplots eingefügt.

3.3.3 Vergleich der Ergebnisse des MoCA aus der 1. Testung und 2. Testung

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe zeigte sich zwischen der ersten Testung des MoCA ($26,39 \pm 2,16$) und der zweiten ($26,93 \pm 2,267$), die vier bis sechs Wochen später durchgeführt wurde, eine statistisch signifikante Verbesserung des Mittelwertes ($p = 0,003$).

Eine Verbesserung ist bei den Studienteilnehmenden auch hinsichtlich des *Cut-off*-Wertes festzustellen. So lagen bei der ersten Testung noch 62 (40,7 %) Studienteilnehmende unterhalb des *Cut-offs*, wohingegen bei der zweiten Testung nur noch 30 (19,7 %) Studienteilnehmende unterhalb dieses Wertes lagen.

Zwischen der ersten ($26,63 \pm 2,103$) und der zweiten Testung des MoCA ($27,8 \pm 1,734$) konnte in der SARS-CoV-2-negativen Gruppe eine Verbesserung des Mittelwertes festgestellt werden ($p = < 0,001$).

Hinsichtlich des *Cut-off*-Wertes ist bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden ebenfalls eine Verbesserung zu beobachten. Bei der ersten Testung lagen 18 (27,7 %) unterhalb des *Cut-offs*, bei der zweiten Testung hat sich die Anzahl auf neun (13,8 %) Studienteilnehmende reduziert.

3.4 Auswertung des Beck Depression Inventory-Fast Screens

Um eine mögliche depressive Symptomatik festzustellen, die die kognitiven Funktionen der getesteten Studienteilnehmenden beeinflussen könnte, wurde der BDI-FS durchgeführt.

3.4.1 1. Testung

Die erste Testung erfolgte innerhalb von sieben Tagen nach dem PCR-Test auf SARS-CoV-2. Es wurde bei insgesamt 157 Studienteilnehmenden der BDI-FS erhoben, bei 84 Studienteilnehmenden fehlten die Werte für diesen Test. Von den insgesamt 157 untersuchten Studienteilnehmenden wiesen 143 (59,3 %) keine bzw. eine minimale Depression auf, zwölf (5,0 %) der Studienteilnehmenden zeigten eine milde Depression. Eine Person (0,4 %) wies eine moderate bzw. eine schwere/starke Depression auf.

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe wurde bei 110 (65,1 %) Studienteilnehmenden keine bzw. eine minimale Depression festgestellt, bei zehn (5,9 %) Studienteilnehmenden lag eine milde Depression vor. Bei einer Person (0,6 %) lag eine moderate Depression und bei einer anderen eine schwere Depression vor. In dieser Gruppe fehlten von 47 Studienteilnehmenden die Ergebnisse des BDI-FS.

In der Gruppe der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden lag bei 33 (47,1 %) keine bzw. eine minimale Depression vor, bei zwei (2,9 %) wurde eine milde Depression festgestellt. Eine moderate oder starke Depression wurde in dieser Gruppe bei der ersten Testung nicht festgestellt. In dieser Gruppe fehlten die Ergebnisse von 35 (50,0 %) Studienteilnehmenden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 „Ergebnisse des BDI-FS für die 1. Testung“ zusammengefasst.

Punkte im BDI-FS	Alle Fälle	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
0 - 3 Punkte	143 (59,3 %)	110 (65,1 %)	33 (47,1 %)
4 - 8 Punkte	12 (5,0 %)	10 (5,9 %)	2 (2,9 %)
9 - 12 Punkte	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0(0,0%)
13 - 21 Punkte	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0(0,0%)
Fehlend	84 (34,9 %)	47 (27,8 %)	35 (50,0 %)
Gesamt	241 (100 %)	169 (100 %)	70 (100 %)

Tabelle 6: **Ergebnisse des BDI-FS für die 1. Testung.** Dargestellt sind die Punkte, die im BDI-FS erzielt wurden, zuerst für alle Fälle. Danach erfolgt eine Unterteilung anhand des Infektionsstatus in SARS-CoV-2-positive und SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende. Die Unterteilung der Depression erfolgt in Gruppen: 0 - 3 Punkte heißt minimale bzw. keine Depression, 4 - 8 Punkte stehen für milde Depression, 9 - 12 Punkte stehen für moderate Depression und 13 - 21 Punkte bedeuten schwere bzw. starke Depression. „Fehlend“ bedeutet, dass für diese Studienteilnehmenden keine Werte vorliegen.

Bei den Ergebnissen der ersten Testung gibt es keinen Unterschied beim BDI-FS zwischen den negativen ($0,8 \pm 1,431$) und positiven ($1,25 \pm 2,058$) Studienteilnehmenden ($p = 0,253$).

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden lag der Median bei 0 Punkten, der kleinste angegebene Wert bei 0 Punkten und der höchste Wert bei 13 Punkten.

In der negativen Kontrollgruppe lag der Median bei 0, das Minimum bei 0 und das Maximum bei 6 Punkten.

Die deskriptive Statistik für den BDI-FS in der ersten Testung ist in Tabelle 7 „Statistische Kennzahlen für den BDI-FS in der 1. Testung“ zusammengefasst.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	1,25	0,8
SD	2,058	1,431
Median	0	0
Minimum	0	0
Maximum	13	6

Tabelle 7: **Statistische Kennzahlen für den BDI-FS in der 1. Testung;** SD = Standardabweichung.

Eine bessere Vergleichbarkeit der SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Gruppe wird durch Abb. 6 „Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 1. Testung“ erzeugt.

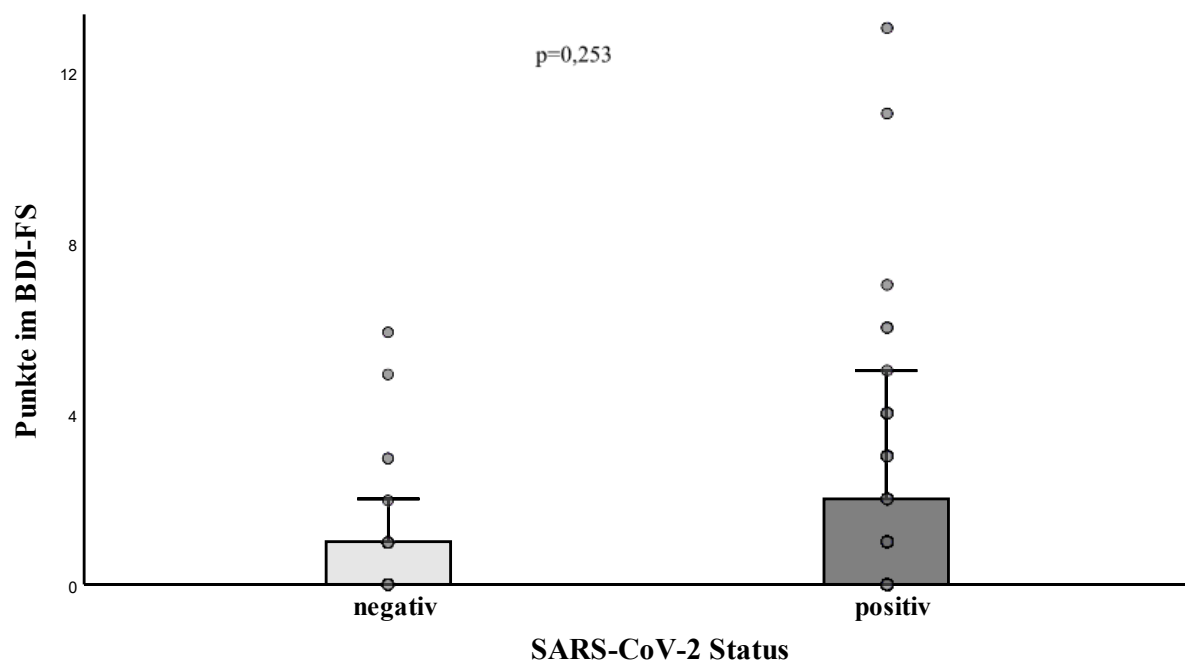


Abb. 6: **Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 1. Testung.** Es erfolgt eine Unterteilung anhand des Infektionsstatus in SARS-CoV-2-positive und SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende. Die Boxplots liegen auf der Abzisse auf, da der kleinste Wert hier auch gleichzeitig der Median ist. Zwischen den beiden Boxplots wurde der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests eingefügt.

3.4.2 2. Testung

In der zweiten Testung vier bis sechs Wochen nach der ersten wurde bei 161 Studienteilnehmenden der BDI-FS erhoben. Davon hatten 148 (61,4 %) Studienteilnehmende keine bzw. eine minimale Depression, bei zwölf (5,0 %) Studienteilnehmenden zeigte sich eine milde und bei einer Person (0,4 %) eine moderate Depression. Bei 80 (33,2 %) Studienteilnehmenden fehlten die Werte für den Test.

Von den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigten 105 (62,1 %) keine bzw. eine minimale Depression, elf (6,5 %) wiesen eine milde und eine Person (0,6 %) eine moderate Depression auf. Bei 52 (30,8 %) Studienteilnehmenden fehlten die Angaben.

In der negativen Kontrollgruppe lag bei 43 (61,4 %) Studienteilnehmenden keine bzw. eine minimale Depression vor. Eine Person (1,4 %) präsentierte sich mit einer milden Depression. In dieser Gruppe fehlten von 26 (37,1 %) Studienteilnehmenden die Angaben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 „Ergebnisse des BDI-FS für die 2. Testung“ zusammengefasst.

Punkte im BDI-FS	Alle Fälle	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
0 - 3 Punkte	148 (61,4 %)	105 (62,1 %)	43 (61,4 %)
4 - 8 Punkte	12 (5,0 %)	11 (6,5 %)	1 (1,4 %)
9 - 12 Punkte	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
13 - 21 Punkte	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fehlend	80 (33,2 %)	52 (30,8 %)	26 (37,1 %)
Gesamt	241 (100 %)	169 (100 %)	70 (100 %)

Tabelle 8: **Ergebnisse des BDI-FS für die 2. Testung.** Dargestellt sind die Punkte, die im BDI-FS erzielt wurden, zuerst für alle Fälle, außerdem erfolgte eine Unterteilung anhand des Infektionsstatus in SARS-CoV-2-positive und SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende. Die Unterteilung der Depression erfolgt in Gruppen: 0 - 3 Punkte heißt minimale bzw. keine Depression, 4 - 8 Punkte stehen für milde Depression, 9 - 12 Punkte stehen für moderate Depression und 13 - 21 Punkte bedeuten schwere bzw. starke Depression. „Fehlend“ bedeutet, dass für diese Studienteilnehmenden keine Werte vorliegen.

Beim BDI-FS in der zweiten Testung unterschieden sich die Werte der SARS-CoV-2-negativen ($0,61 \pm 1,017$) und der SARS-CoV-2-positiven ($1,02 \pm 1,822$) Studienteilnehmenden ($p = 0,464$) nicht.

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden lag der Median bei 0, der kleinste Wert bei 0 und der größte Wert bei 11 Punkten.

In der zweiten Testung der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden lag der Median bei 0, das Minimum bei 0 und das Maximum bei 4 Punkten.

Die deskriptive Statistik für den BDI-FS in der zweiten Testung ist in Tabelle 9 „Statistische Kennzahlen für den BDI-FS in der 2. Testung“ dargestellt.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	1,02	0,61
SD	1,822	1,017
Median	0	0
Minimum	0	0
Maximum	11	4

Tabelle 9: **Statistische Kennzahlen für den BDI-FS in der 2. Testung;** SD= Standardabweichung.

Eine bessere Vergleichbarkeit der SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Gruppe wird durch Abb. 7 „Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 2. Testung“ gewährleistet.

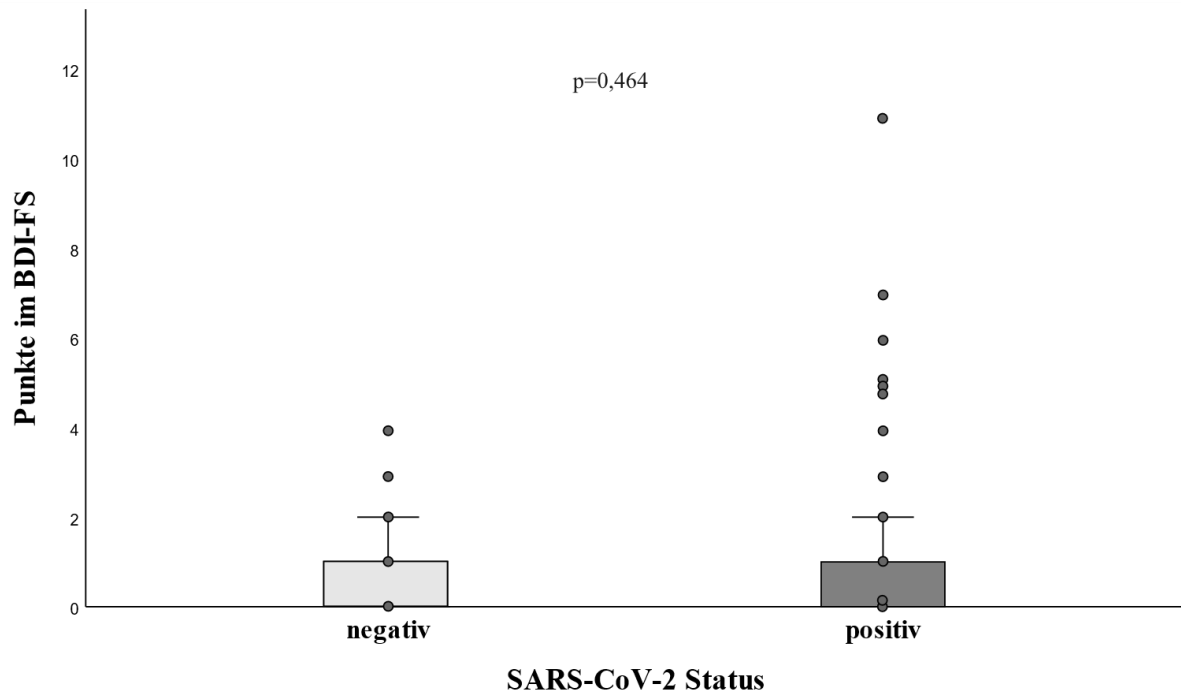


Abb. 7: **Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 2. Testung.** Es erfolgte eine Unterteilung anhand des Infektionsstatus in SARS-CoV-2-positive und SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende. Die Boxplots liegen auf der Abzisse auf, da der kleinste Wert hier gleichzeitig der Median ist. Zwischen den beiden Boxplots ist der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests eingefügt.

3.4.3 Vergleich der Ergebnisse des BDI-FS aus der 1. und der 2. Testung

Die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden wiesen in der ersten Testung anhand des BDI-FS einen Mittelwert von 1,25 ($\pm 2,058$) auf. Bei der zweiten Testung im Zeitraum vier bis sechs Wochen später verbesserte sich der mittlere BDI-FS signifikant auf 1,02 ($\pm 1,822$, $p = 0.019$).

In der negativen Kontrollgruppe ergab sich für die erste Testung mittels BDI-FS ein Mittelwert von 0,80 ($\pm 1,431$) und in der zweiten Testung erfolgte eine statistisch signifikante Besserung auf einen mittleren BDI-FS von 0,61 ($\pm 1,017$, $p = 0,026$).

3.5 Brief Fatigue Inventory

Zur Erfassung einer potenziell bestehenden Fatigue bei den Studienteilnehmenden sowie zur Untersuchung ihres möglichen Einflusses auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurde das Brief Fatigue Inventory eingesetzt.

3.5.1 1. Testung

In der ersten Testung wurde bei insgesamt 157 Studienteilnehmenden das BFI durchgeführt. Die erste Testung erfolgte innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen nach dem PCR-Test

auf SARS-CoV-2. Bei 20 (8,3 %) Studienteilnehmenden konnte keine Fatigue ermittelt werden. 84 (34,9 %) Studienteilnehmende zeigten eine leichte, 49 (20,3 %) eine moderate und vier (1,7 %) Studienteilnehmenden eine schwere Fatigue. Bei 84 (34,9 %) Studienteilnehmenden lagen keine Daten bezüglich des BFI vor.

In der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden war bei neun (5,3 %) keine Fatigue feststellbar. Bei 64 (37,9 %) Personen wurde eine leichte Fatigue festgestellt, 45 (26,6 %) präsentierten eine moderate Fatigue und bei vier (2,4 %) Studienteilnehmenden wurde eine schwere Fatigue erfasst. Von 47 (27,8 %) Studienteilnehmenden lagen keine Daten bezüglich des BFI vor.

In der Gruppe der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden wurde bei elf (15,7 %) keine Fatigue erfasst. Bei 20 (28,6 %) Personen lag eine leichte Fatigue vor und vier (5,7 %) Studienteilnehmende hatten eine moderate Fatigue. Eine schwere Fatigue wurde in dieser Gruppe nicht festgestellt. Von 35 (50 %) Studienteilnehmenden lagen keine Daten bezüglich des BFI vor. Die genannten Zahlen sind in Tabelle 10 „Ergebnisse des BFI für die 1. Testung“ zusammengefasst.

Grad der Fatigue	Alle Fälle	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Keine Fatigue	20 (8,3 %)	9 (5,3 %)	11 (15,7 %)
Leichte Fatigue	84 (34,9 %)	64 (37,9 %)	20 (28,6 %)
Moderate Fatigue	49 (20,3 %)	45 (26,6 %)	4 (5,7 %)
Schwere Fatigue	4 (1,7 %)	4 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Fehlend	84 (34,9 %)	47 (27,8 %)	35 (50 %)
Gesamt	241 (100 %)	169 (100 %)	70 (100 %)

Tabelle 10: **Ergebnisse des BFI für die 1. Testung.** „Fehlend“ bedeutet, dass für diese Studienteilnehmenden keine Werte vorliegen.

Der Mittelwert des BFI für die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der ersten Testung ($3,22 \pm 2,07$) unterscheidet sich statistisch signifikant vom mittleren BFI der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden ($1,53 \pm 1,33$, $p = <0,001$).

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe lag der Median bei 2,56, der niedrigste Wert bei 0, der höchste bei 7,89.

In der negativen Kontrollgruppe ergab sich ein Median von 1,33. Das Minimum lag bei 0, das Maximum bei 5,11.

Die deskriptive Statistik für den BFI in der ersten Testung ist in Tabelle 11 „Statistische Kennzahlen für den BFI in der 1. Testung“ zusammengefasst.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	3,22	1,53
SD	2,07	1,33
Median	2,56	1,33
Minimum	0,00	0,00
Maximum	7,89	5,11

Tabelle 11: **Statistische Kennzahlen für den BFI in der 1. Testung**; SD= Standardabweichung.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der SARS-CoV-2-positiven mit der SARS-CoV-2-negativen Gruppe wurden die Daten in Abb. 8 „Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 1. Testung“ grafisch dargestellt.

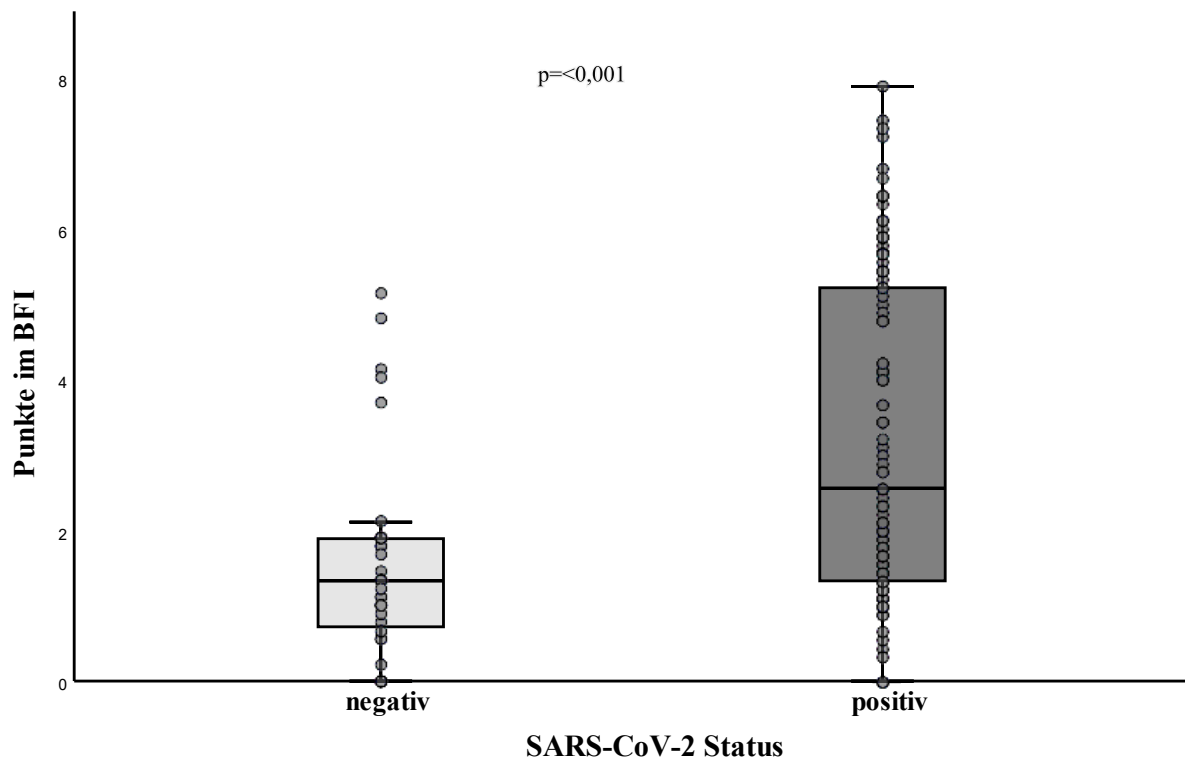


Abb. 8: **Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 1. Testung.** Bei 1 - 3 Punkten liegt eine leichte Fatigue vor, bei 4 - 6 eine moderate Fatigue und bei 7 - 10 Punkten eine schwere Fatigue. Zwischen den beiden Boxplots ist der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests eingefügt.

3.5.2 2. Testung

In der zweiten Testung wurde bei insgesamt 161 Studienteilnehmenden das BFI erhoben. Sie wurde vier bis sechs Wochen nach der ersten Testung durchgeführt. Bei 35 (14,5 %) Studienteilnehmenden lag keine Fatigue vor. 105 (43,6 %) Studienteilnehmende zeigten eine leichte, 18 (7,5 %) eine moderate und drei (1,2 %) Studienteilnehmende eine schwere Fatigue. Bei 80 (33,2 %) Studienteilnehmenden fehlten die Werte für den Test.

In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe lag bei 22 (13,0 %) Studienteilnehmenden keine Fatigue vor, eine leichte Fatigue wurde bei 78 (46,2 %) Studienteilnehmenden ermittelt, bei 14 (8,3 %) Personen wurde eine moderate und bei drei (1,8 %) eine schwere Fatigue festgestellt.

In der negativen Kontrollgruppe lag bei 13 (18,6 %) Studienteilnehmenden keine Fatigue vor. Eine leichte Fatigue wurde bei 27 (38,6 %) und eine moderate bei vier (5,7 %) Studienteilnehmenden festgestellt. Die Ergebnisse der zweiten Testung wurden in Tabelle 12 „Ergebnisse des BFI für die 2. Testung“ zusammengefasst.

Grad der Fatigue	Alle Fälle	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Keine Fatigue	35 (14,5 %)	22 (13,0 %)	13 (18,6 %)
Leichte Fatigue	105 (43,6 %)	78 (46,2 %)	27 (38,6 %)
Moderate Fatigue	18 (7,5 %)	14 (8,3 %)	4 (5,7 %)
Schwere Fatigue	3 (1,2 %)	3 (1,8 %)	0
Fehlend	80 (33,2 %)	52 (30,8 %)	26 (37,1 %)
Gesamt	241 (100 %)	169 (100 %)	70 (100 %)

Tabelle 12: **Ergebnisse des BFI für die 2. Testung.** „Fehlend“ bedeutet, dass für diese Studienteilnehmenden keine Werte vorliegen.

Bei der zweiten Testung ergab sich ein Unterschied im BFI zwischen den SARS-CoV-2-positiven ($2,21 \pm 1,82$) und den SARS-CoV-2 -negativen ($1,61 \pm 1,32$) Studienteilnehmenden ($p = 0,039$). Bei den SARS-CoV-2 positiven Studienteilnehmenden liegt der Median bei 1,78, das Minimum beträgt 0 und das Maximum beträgt 10,00.

In der SARS-CoV-2-negativen Gruppe beträgt der Median 1,33. Der niedrigste Wert beträgt 0 und der höchste in dieser Gruppe lag bei 5,30.

Eine Zusammenfassung der beschriebenen Werte ist in Tabelle 13 „Statistische Kennzahlen für den BFI in der 2. Testung“ zu finden.

Statistische Kennzahlen	SARS-CoV-2-positiv	SARS-CoV-2-negativ
Mittelwert	2,21	1,61
SD	1,82	1,32
Median	1,78	1,33
Minimum	0,00	0
Maximum	10,00	5,3

Tabelle 13: **Statistische Kennzahlen für den BFI in der 2. Testung;** SD= Standardabweichung.

Um eine Vergleichbarkeit der SARS-CoV-2-positiven und -negativen Studienteilnehmenden zu ermöglichen, wurden die Daten in Abb. 9 „Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 2. Testung“ grafisch dargestellt.

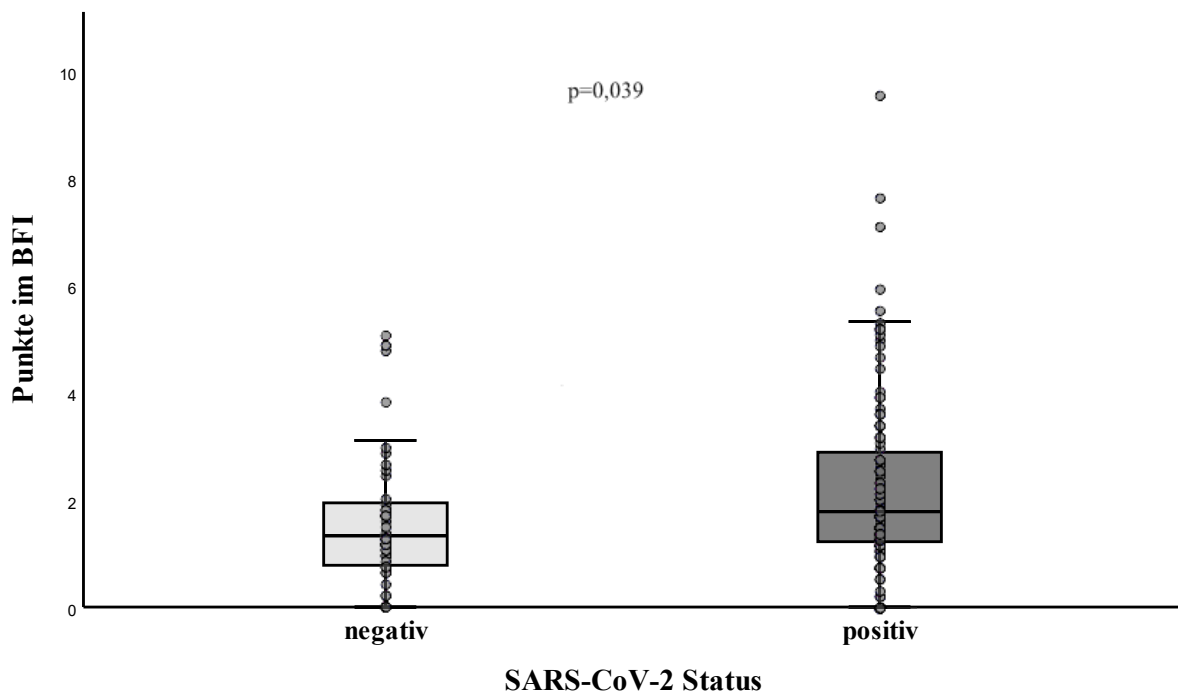


Abb. 9: **Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 2. Testung.** Bei 1 - 3 Punkten liegt eine leichte, bei 4 - 6 eine moderate und bei 7 - 10 Punkten eine schwere Fatigue vor.

3.5.3 Vergleich der Ergebnisse des BFI aus der 1. Testung und 2. Testung

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigte sich beim Vergleich der ersten ($3,22 \pm 2,07$) mit der zweiten Testung ($2,21 \pm 1,82$), die im Abstand von vier bis sechs Wochen stattfanden, eine signifikante Besserung des Mittelwertes ($p = < 0,001$).

In der negativen Kontrollgruppe zeigte sich beim Vergleich der Mittelwerte des BFI aus der ersten ($1,53 \pm 1,33$) und der zweiten Testung ($1,61 \pm 1,32$) kein Unterschied ($p = 0,899$).

3.6 Korrelation des MoCA mit dem BDI-FS

Um den möglichen Einfluss einer depressiven Symptomatik auf die Kognition der Studienteilnehmenden festzustellen, wurden die Ergebnisse des MoCA aus der ersten und zweiten Testung jeweils mit den Ergebnissen des BDI-FS aus der ersten und zweiten Testung in Zusammenhang gebracht.

Bei den herausgearbeiteten Korrelationen liegt das Fehlniveau bei 0,01. Somit wird ein p-Wert größer als 0,01 als statistisch nicht signifikant gewertet.

3.6.1 1. Testung

Bei einer Korrelation der Ergebnisse des MoCA mit dem BDI-FS, unabhängig vom Infektionsstatus der Studienteilnehmenden, zeigte sich kein Zusammenhang.

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden gingen höhere MoCA-Ergebnisse mit einem niedrigeren Ergebnis im BDI-FS einher. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ergab einen Wert von -0,254. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ($p = 0,005$).

In der SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe zeigte sich hingegen kein Zusammenhang zwischen MoCA-Punktwert und BDI-FS. Die beschriebenen Korrelationen sind in Abb. 10 „Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BDI-FS in der 1. Testung“, Abb. 11 „Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 1. Testung“ und in Abb. 12 „Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 1. Testung“ dargestellt.

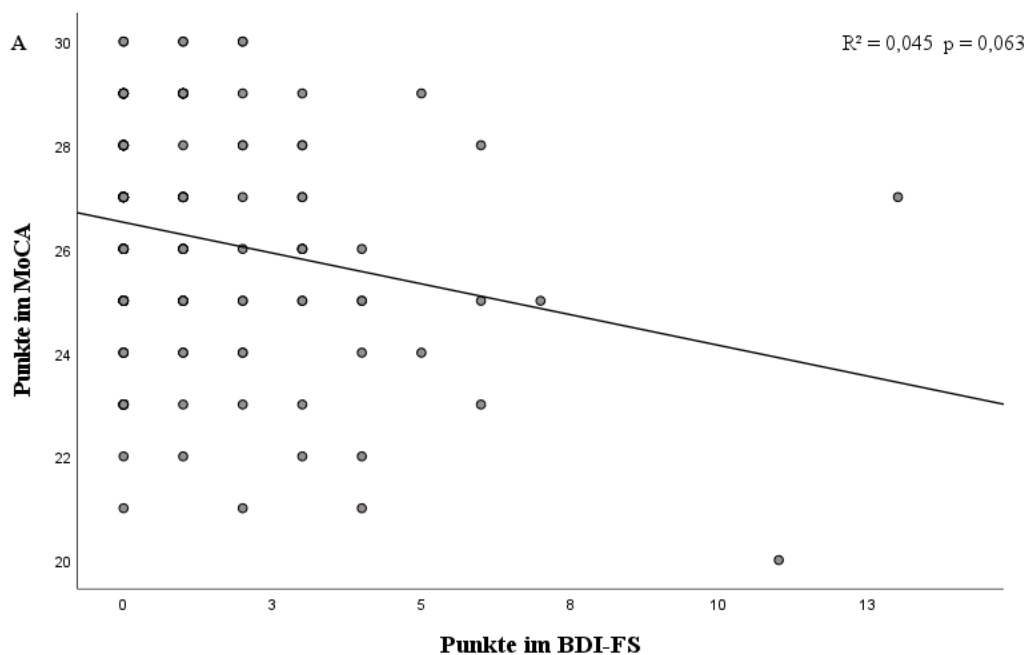


Abb. 10: Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BDI-FS in der 1. Testung.

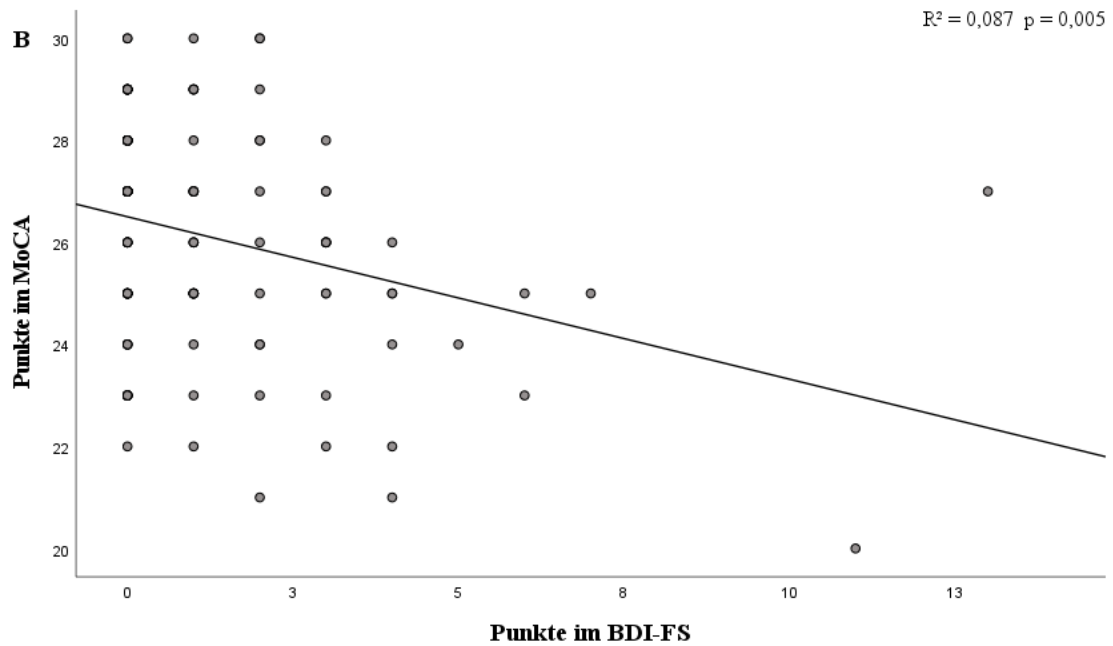


Abb. 11: Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 1. Testung.

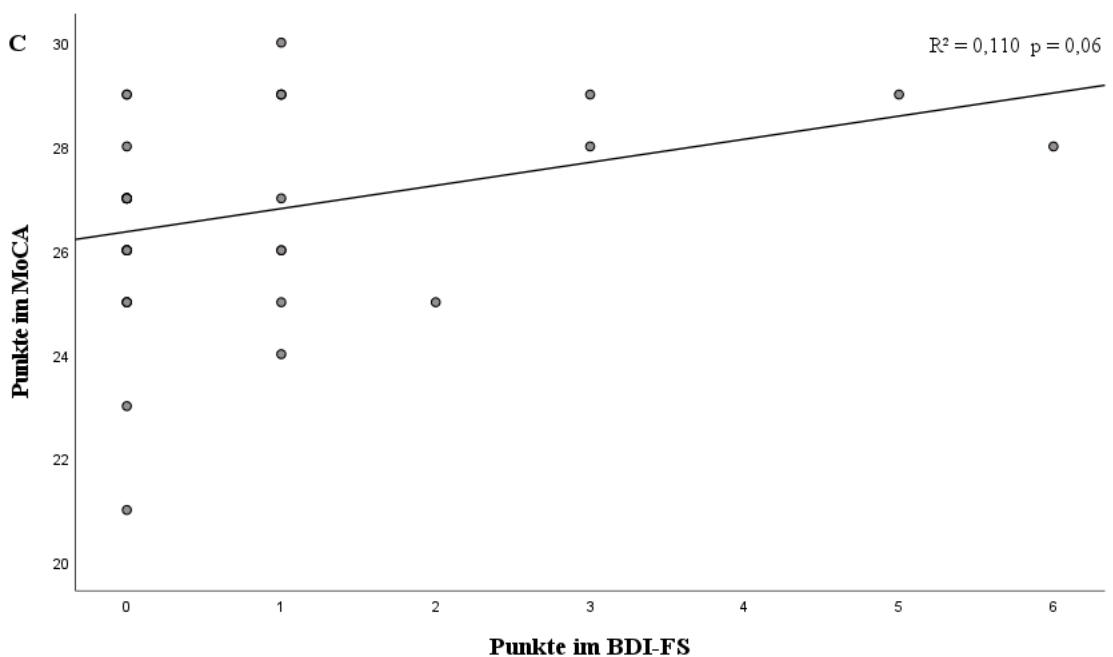


Abb. 12: Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 1. Testung.

3.6.2 2. Testung

Unabhängig vom Infektionsstatus der Studienteilnehmenden zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem MoCA und dem BDI-FS.

Bezüglich der Studienteilnehmenden, die in der Studie SARS-CoV-2-positiv waren, wurde kein Zusammenhang identifiziert. Bei den SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen den beiden Tests nachgewiesen werden. Die beschriebenen Sachverhalte sind in Abb. 13 „Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BDI-FS in der 2. Testung“, Abb. 14 „Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 2. Testung“ und in Abb. 15 „Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 2. Testung“ dargestellt.

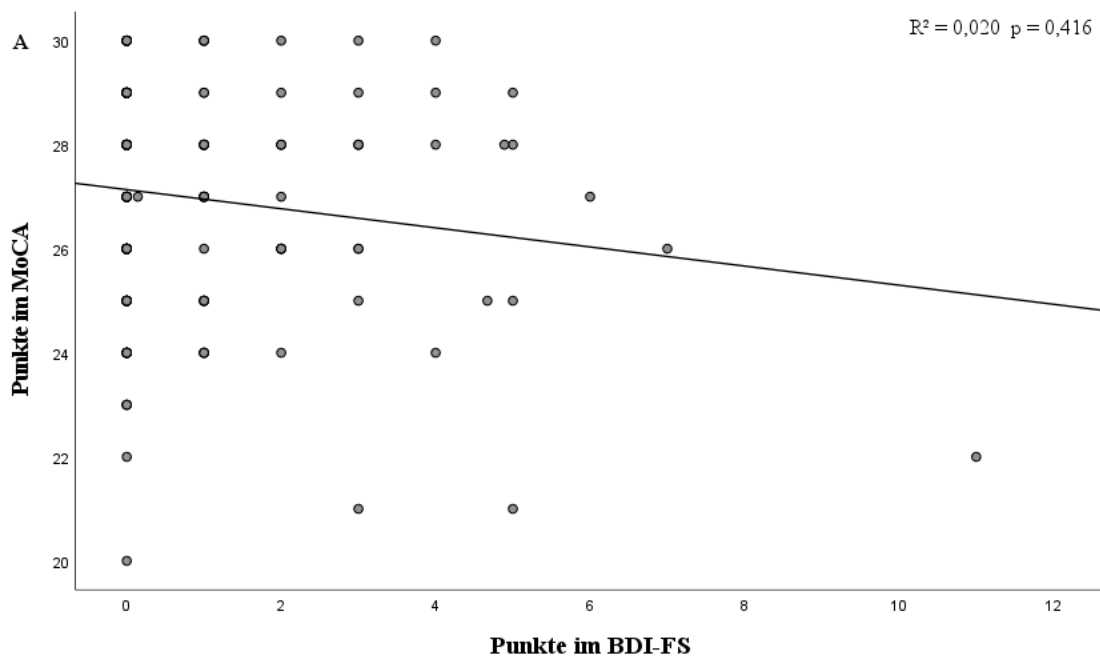


Abb. 13: Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BDI-FS in der 2. Testung.

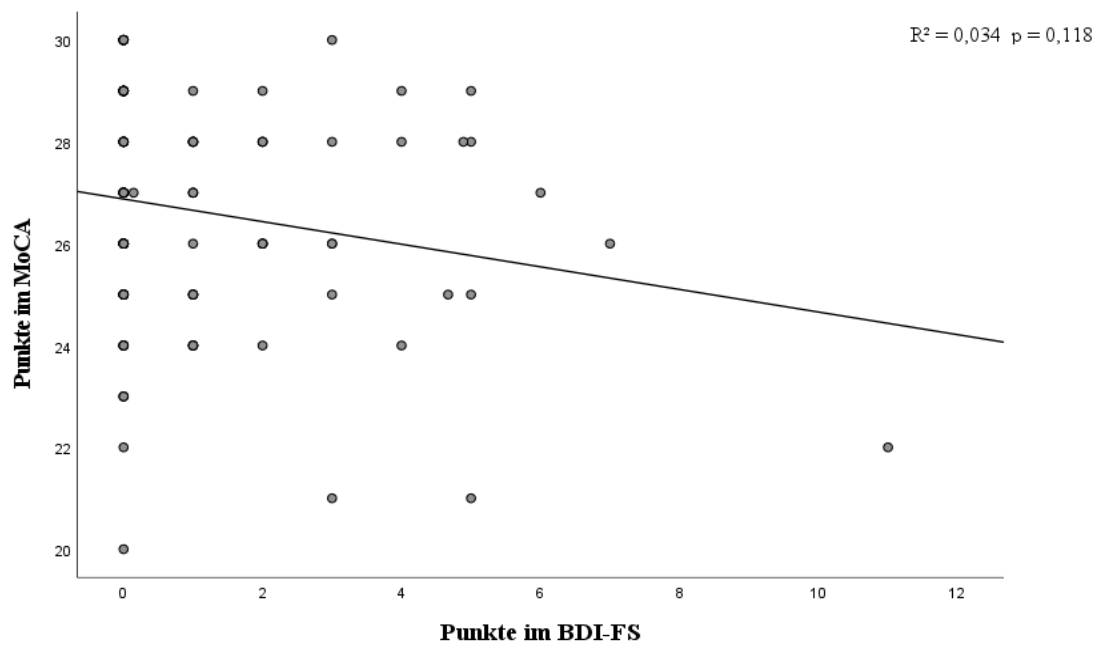


Abb. 14: Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 2. Testung.

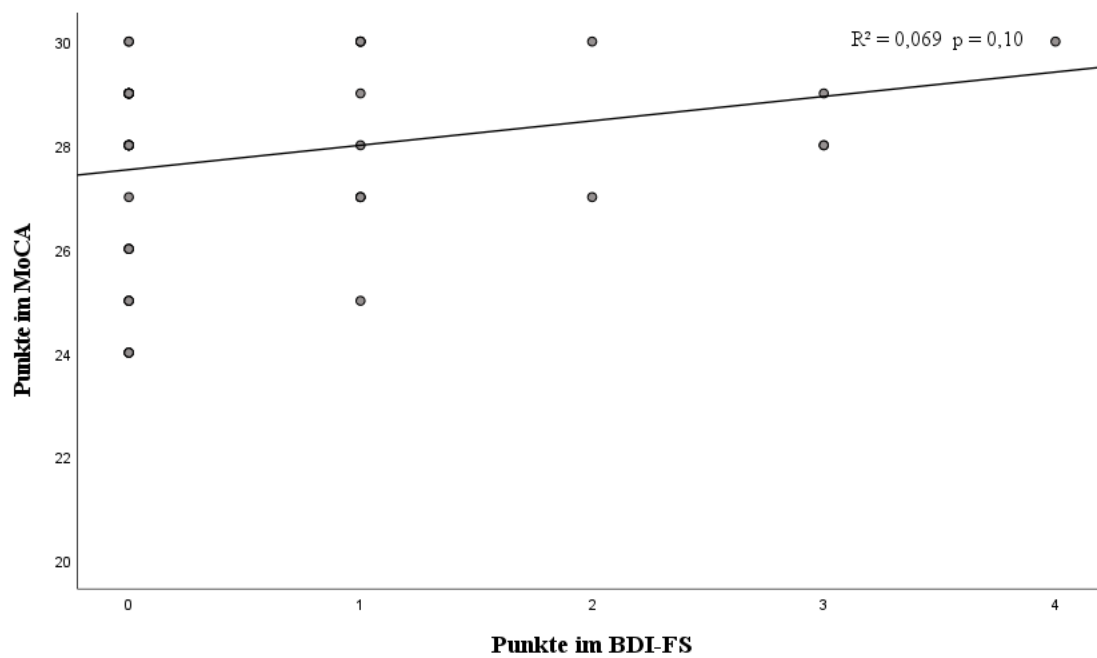


Abb. 15: Korrelation von MoCA und BDI-FS bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 2. Testung.

3.7 Korrelation des MoCA mit dem BFI

Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Fatigue und der kognitiven *Performance* besteht, wurden die Ergebnisse des MoCA aus der ersten und

zweiten Testung jeweils den Ergebnissen des BFI aus der ersten und zweiten Testung gegenübergestellt.

3.7.1 1. Testung

Wird die komplette Stichprobe unabhängig vom Infektionsstatus betrachtet, zeigt sich kein Zusammenhang zwischen MoCA und BFI in der ersten Testung

Bei einer separaten Betrachtung der SARS-CoV-2-negativen und positiven Studienteilnehmenden lässt sich ebenfalls kein Zusammenhang in der ersten Testung zwischen dem MoCA und dem BFI feststellen. In Abb. 16 „Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BFI in der 1. Testung“, Abb. 17 „Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 1. Testung“ und Abb. 18 „Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 1. Testung“ werden die vorher im Text erläuterten Informationen illustriert.

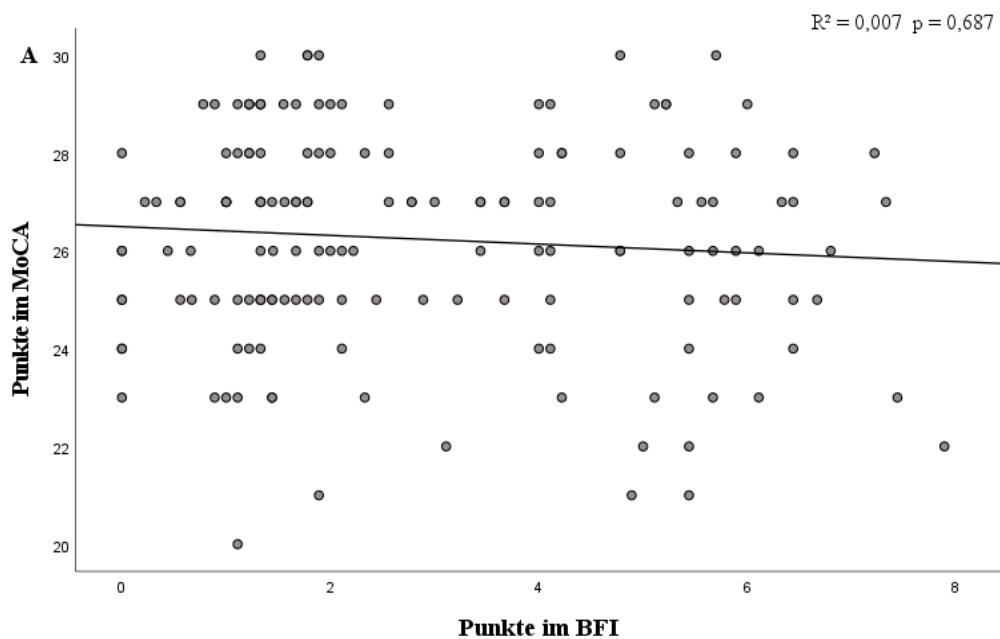


Abb. 16: Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BFI in der 1. Testung.

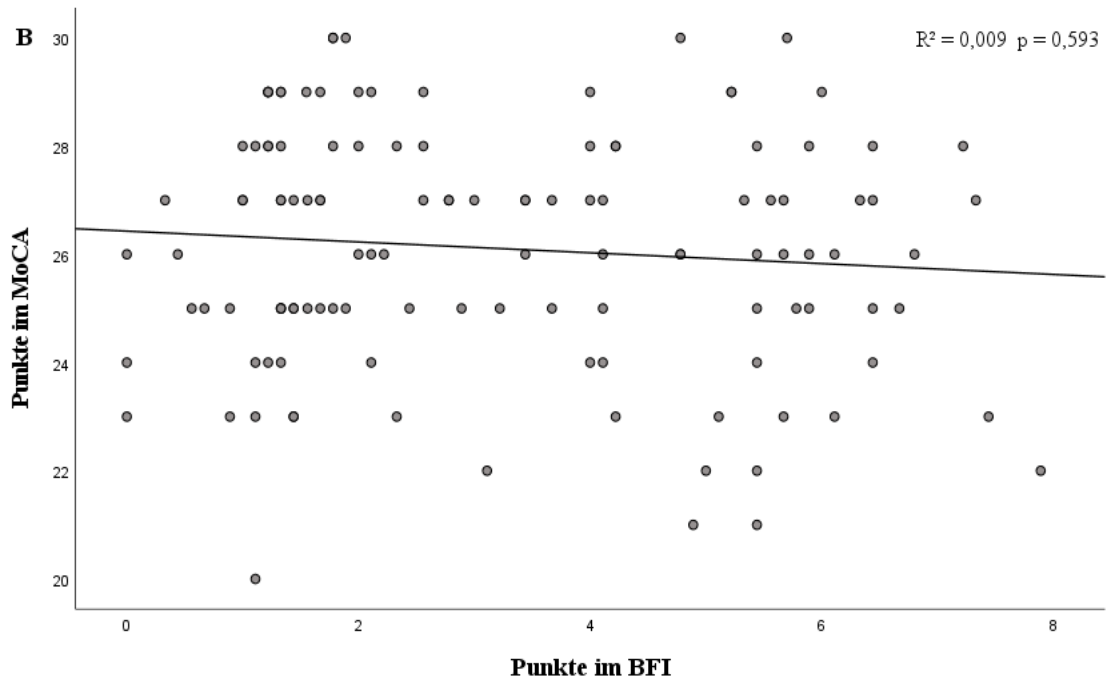


Abb. 17: Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 1. Testung.

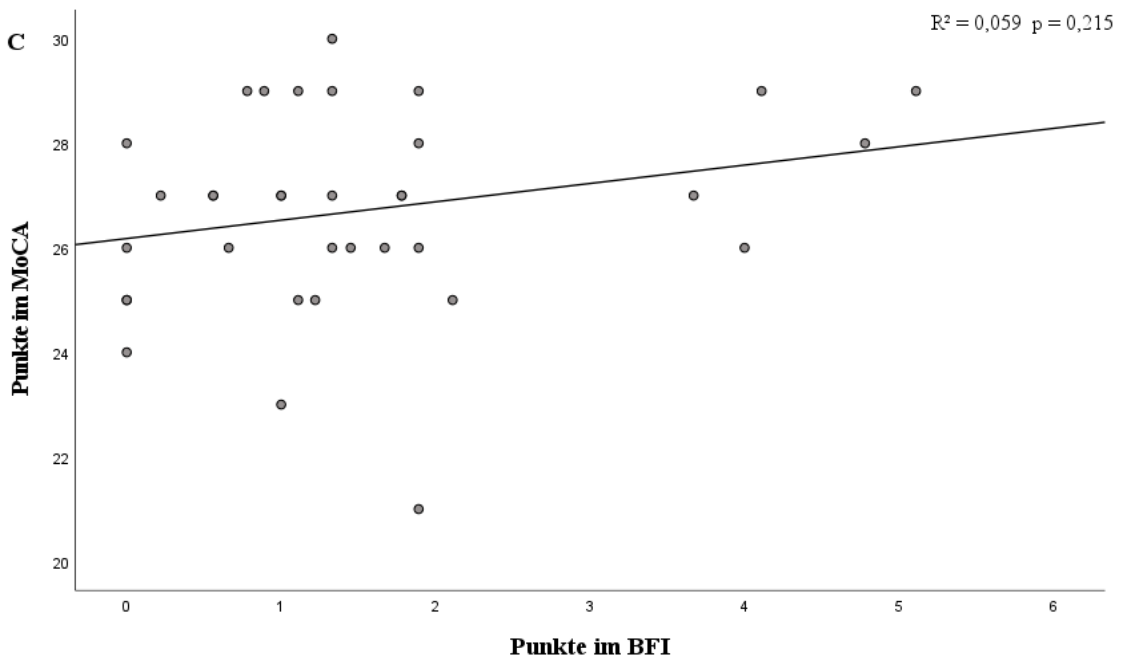


Abb. 18: Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 1. Testung.

3.7.2 2. Testung

Bei der Betrachtung aller Studienteilnehmenden, unabhängig davon, ob SARS-CoV-2-positiv oder -negativ, zeigt sich keine Korrelation zwischen dem MoCA und dem BFI.

In der SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Gruppe lässt sich auch keine Verbindung zwischen den beiden Testverfahren ermitteln. Die beschriebenen Daten sind in Abb. 19 „Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BFI in der 2. Testung“, Abb. 20 „Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 2. Testung“ und Abb. 21 „Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 2. Testung“ dargestellt.

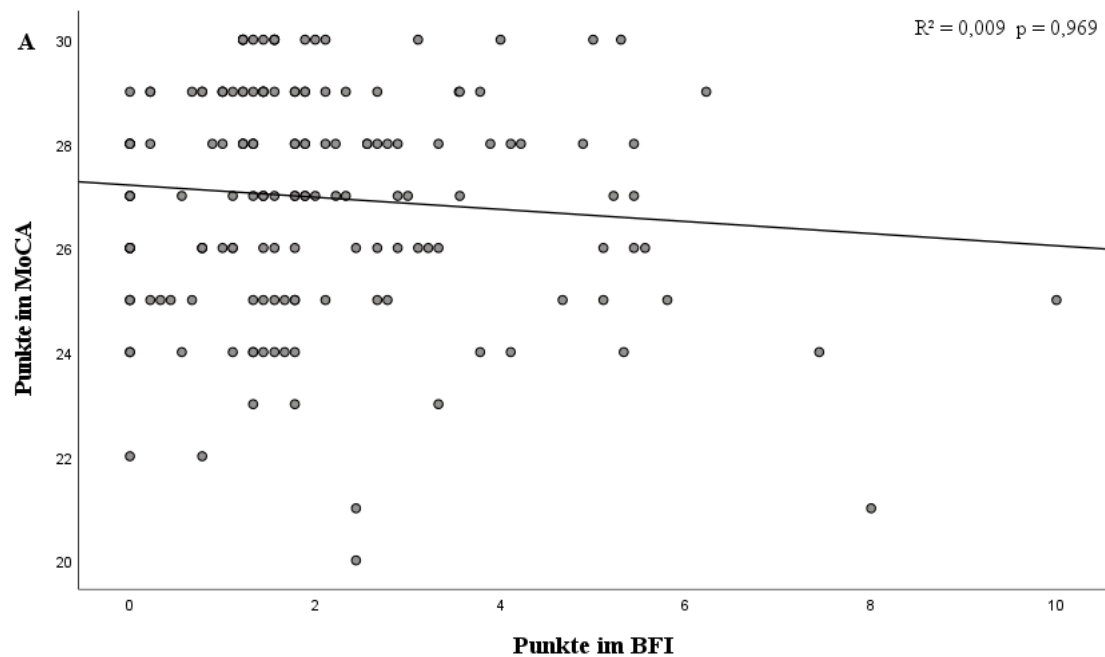


Abb. 19: Infektionsunabhängige Korrelation von MoCA und BFI in der 2. Testung.

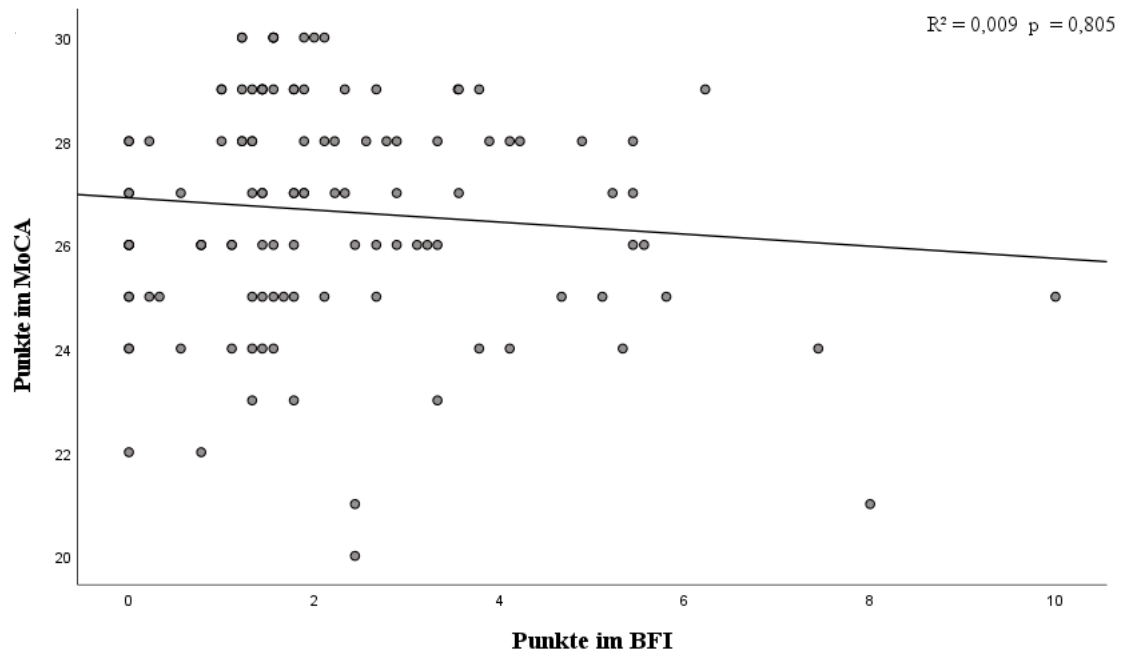


Abb. 20: Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der 2. Testung.

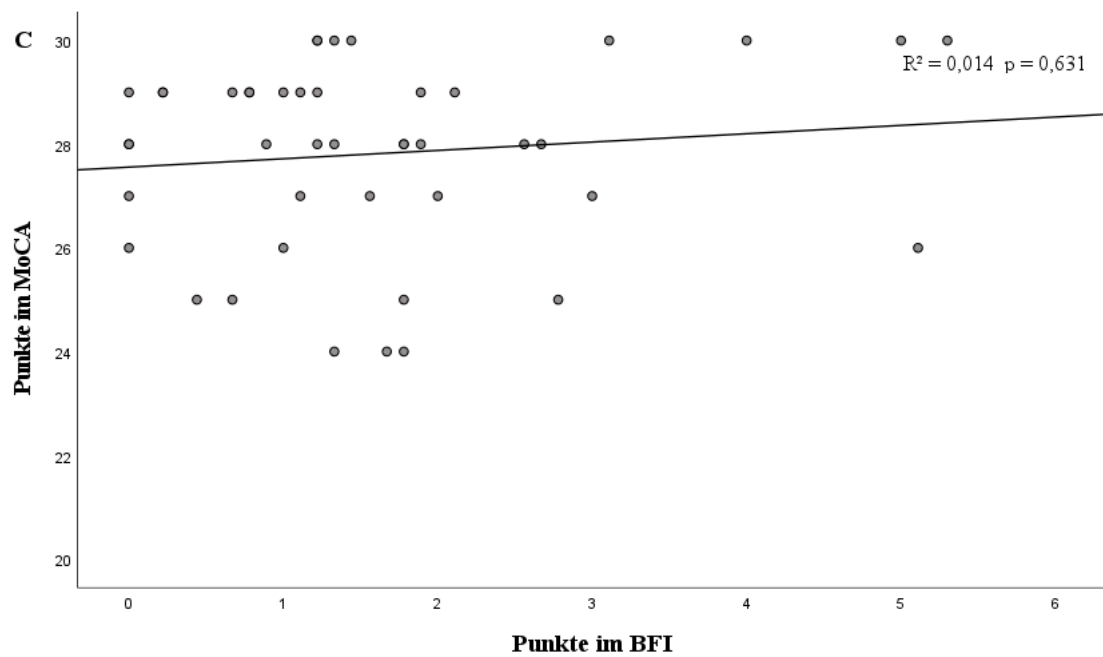


Abb. 21: Korrelation von MoCA und BFI bei SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der 2. Testung.

4 Diskussion

In zahlreichen Studien bezüglich SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 und dessen Auswirkungen auf die Kognition der Betroffenen geht es um schwer erkrankte und somit hospitalisierte Studienteilnehmende (40, 65–68). Viele SARS-CoV-2-Infizierte wurden in Deutschland jedoch in einem ambulanten Setting behandelt, da sie eine milde bis moderate respiratorische Symptomatik aufwiesen (69). Um eventuell bestehende kognitive Einschränkungen in der größeren Gruppe der mild bis moderat Erkrankten zu erfassen, wurden in der vorliegenden POPCOV²-Studie ausschließlich Studienteilnehmende rekrutiert, die nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten.

Es wurden insgesamt 241 Personen untersucht, von denen 169 SARS-CoV-2-positiv und 70 SARS-CoV-2-negativ waren. Beim Vergleich der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. kognitiver Einschränkungen gemessen am Ergebnis des MoCA zeigte sich in der akuten Phase von COVID-19 kein Unterschied. Es ist festzuhalten, dass beide Gruppen einen Mittelwert im MoCA von mehr als 26 Punkten aufwiesen und somit im Mittel am *Cut-off* für milde kognitive Beeinträchtigungen lagen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Amalakanti et al. und Khanna et al. (47, 70). Sie untersuchten ebenfalls Studienteilnehmende in der akuten Krankheitsphase mit milden Symptomen bzw. untersuchten Amalakanti et al. SARS-CoV-2-positive Personen ohne Symptome, sodass sie, ähnlich wie in der POPCOV²-Studie, nicht stationär versorgt werden mussten (47, 70).

Khanna et al. untersuchten 142 SARS-CoV-2-positive und verglichen diese mit 142 SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden (70). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der MoCA-Ergebnisse. Die Studienteilnehmenden wurden einmalig untersucht. Daher ist nicht klar, ob sich Verbesserungen der MoCA-Ergebnisse nach der akuten Krankheitsphase ergeben hätten.

Amalakanti et al. verglichen 93 SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende, die keine Symptome aufwiesen, mit 102 SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden (47). Der Mittelwert für den MoCA lag bei den SARS-CoV-2-positiven Personen bei 26 ($\pm 2,6$) und in der negativen Kontrollgruppe bei 26 (± 3) (47). Hier lässt sich ebenfalls keine generelle Einschränkung der Kognition bei SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden feststellen (47). Auch in dieser Studie erfolgte nur eine einmalige Testung der Personen. Somit kann

keine Aussage über eventuelle Verbesserungen der Studienteilnehmenden nach der akuten Phase getroffen werden.

In Studien von Ermis et al. sowie Alemanno et al., in denen die kognitiven Einschränkungen von SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der akuten bzw. subakuten Krankheitsphase ebenfalls mithilfe des MoCA untersucht wurden, wurden anderen Ergebnisse erhoben (46, 66). Hinzuzufügen ist allerdings, dass es in beiden Studien um hospitalisierte und somit schwerer erkrankte Studienteilnehmende ging (46, 66).

Ermis et al. untersuchten am Universitätsklinikum der RWTH Aachen 53 hospitalisierte COVID-19-Patienten hinsichtlich ihrer Neurologie. Bei 13 davon wurde ein MoCA erhoben. In dieser Gruppe zeigten ca. 60 % der Studienteilnehmenden kognitive Einschränkungen. Der Mittelwert für den MoCA lag bei 23 ($\pm 5,02$) (66). Da es sich um eine eher kleine Stichprobe handelte und keine Kontrollgruppe existierte, ist unklar, inwieweit die kognitiven Störungen durch die Krankenhausumgebung oder die medizinische Behandlung beeinflusst wurden.

In einer Studie zu kognitiven Einschränkungen aus Italien von Alemanno et al. wurden 87 Studienteilnehmende in einer COVID-19-Rehabilitationseinrichtung hinsichtlich ihrer kognitiven Einschränkungen u. a. anhand des MoCA untersucht (46). Es erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen. Diese war davon abhängig, welche Form der Beatmung in der akuten Phase bei den Studienteilnehmenden notwendig war (46). Alle Gruppen lagen deutlich unter dem *Cut-off* von 26 Punkten. Am schlechtesten schnitt die Gruppe mit einem MoCA-Mittelwert von 15,90 ($\pm 6,97$) ab, die zur Unterstützung der Atmung eine Sauerstoffmaske benötigte (46). Die Gruppe mit dem besten MoCA-Mittelwert von 21,65 ($\pm 5,23$) musste in der akuten Phase über einen Tubus beatmet werden (46).

In Deutschland zeigten sich bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen ebenfalls kognitive Einschränkungen. Balloff et al. untersuchten hospitalisierte Personen mit mittlerer bis schwerer COVID-19-Erkrankung in der akuten Erkrankungsphase am Universitätsklinikum Düsseldorf u. a. hinsichtlich kognitiver Leistungsminderung mittels des MoCA und des *Symbol Digit Modalities Tests* (SDMT) (37). Von 155 untersuchten Studienteilnehmenden zeigten sich bei 63 % Einschränkungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit (37). Durch die umfangreichen Untersuchungen wurde zudem gezeigt, dass somatosensorische Beeinträchtigungen in der akuten Phase möglicherweise ein Prognosefaktor für eine erhöhte Mortalität sein könnten (37).

In der POPCOV²-Studie wurde nach vier bis sechs Wochen eine zweite Testung der kognitiven Leistung bzw. der kognitiven Einschränkungen durchgeführt, um mögliche Verbesserungen nach der akuten Krankheitsphase zu erfassen. Sowohl in der SARS-CoV-2-negativen als auch in der SARS-CoV-2-positiven Gruppe zeigte sich eine Verbesserung des MoCA-Mittelwertes. Es reduzierte sich auch die Anzahl der Studienteilnehmenden, deren Ergebnisse unterhalb des *Cut-offs* lagen.

In der zweiten Testung war die kognitive Leistung der SARS-CoV-2-negativen Vergleichsgruppe, gemessen am Mittelwert des MoCA, besser als die der SARS-CoV-2-positiven Gruppe, wobei auch hier zu erwähnen ist, dass der Mittelwert für beide Gruppen oberhalb des *Cut-offs* von 26 Punkten lag.

Durch andere Studien, für die ebenfalls Studienteilnehmende in der subakuten Krankheitsphase neuropsychologisch untersucht wurden, wurden unterschiedliche Ergebnisse erzielt.

Alemanno et al. führten einen Monat nach der initialen Testung eine zweite Untersuchung durch. 56 von den 87 Studienteilnehmenden wurden erneut getestet. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der MoCA-Ergebnisse bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden (46). Für eine longitudinale Studie der Universitätsklinik Düsseldorf in Kooperation mit der RWTH Aachen wurden insgesamt 142 Patienten und Patientinnen über ein Jahr untersucht, davon waren 58 % hospitalisiert und 42 % wurden ambulant versorgt (36). Die zwei Untersuchungen fanden im Durchschnitt 4,4 und zwölf Monate nach der Infektion statt (36). Sowohl in der Gruppe der hospitalisierten als auch in der der ambulant behandelten Studienteilnehmenden zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Leistung laut MoCA (36). Darüber hinaus berichteten die Studienteilnehmenden in der ambulanten Gruppe über mehr kognitive Einschränkungen als die in der Gruppe der hospitalisierten Studienteilnehmenden (36). Auch wenn objektiv eine Verbesserung der Kognition mit dem MoCA gemessen werden konnte, blieben die subjektiv empfundenen kognitiven Beschwerden bei den Studienteilnehmenden zu beiden Untersuchungszeitpunkten nahezu gleich (36).

Der POPCOV²-Studie ähnlich untersuchten Dressing et al. ambulante Patienten, die sich mit neurokognitiven Symptomen in einer neurologischen Ambulanz vorstellten (71). Der ermittelte MoCA-Mittelwert lag bei 26,6 ($\pm$ 2,2) und somit über dem *Cut-off* für kognitive Einschränkungen (71).

Hosp et al. erhoben bei 26 hospitalisierten Studienteilnehmenden am Uniklinikum Freiburg nach der akuten Krankheitsphase u. a. die kognitiven Funktionen mittels MoCA. Die Untersuchung wurde ca. einen Monat nach dem Auftreten von Symptomen durchgeführt und es wurde ein MoCA-Mittelwert von $21,8 (\pm 5,35)$ ermittelt. In dieser Studie wurden die Studienteilnehmenden nicht in der akuten Krankheitsphase untersucht, daher lässt sich nicht sagen, ob sich die kognitiven Einschränkungen im Verlauf verbessert haben.

Die Ergebnisse der Studien, deren Untersuchungen an ambulanten Studienteilnehmenden in der akuten und subakuten Krankheitsphase durchgeführt wurden, decken sich mit denen der vorliegenden POPCOV²-Studie (47, 53, 70, 71). In Studien, für die hospitalisierte Studienteilnehmende betrachtet wurden, wurden mehr kognitive Einschränkungen erfasst (46, 66, 67). Dies wird zudem durch größer angelegte Studien wie die von Hampshire et al. und Liu et al. bestätigt (65, 72)

Bei Betrachtung der Ergebnisse der POPCOV²-Studie fällt auf, dass sowohl ein Anteil der SARS-CoV-2-positiven als auch der SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden leichte kognitive Einschränkungen aufwiesen. Diese Beobachtung könnte sich zum Teil durch ein Rekrutierungsbias erklären lassen. So könnten Personen, die sich im Vorfeld bereits kognitiv eingeschränkt fühlten, die Studie und die kognitive Testung vermehrt in Anspruch genommen haben. Andererseits könnten SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende mit einem anderen Erreger infiziert gewesen sein, der COVID-19-ähnliche Symptome auslöst und ebenfalls Einfluss auf deren Kognition genommen hat, da sowohl andere virale als auch bakterielle Erreger kognitive Einschränkungen hervorrufen können (73–75). Außerdem ist zu erwähnen, dass es bis auf eine Altersgrenze keine weiteren Ausschlusskriterien für die POPCOV²-Studie gab. Somit konnten auch Menschen, die bereits einfach oder multipel vorerkrankt waren und möglicherweise bereits kognitive Einschränkungen aufwiesen, an der Studie teilnehmen. Unter den nunmehr zugrunde liegenden Erkenntnissen wäre eine strengere Festlegung von Ausschlusskriterien sinnvoll, um den Einfluss von SARS-COV-2 deutlicher herausstellen zu können.

In der POPCOV²-Studie wurde zusätzlich anhand des BDI-FS ein Parameter für die Stimmung bzw. die Schwere einer depressiven Symptomatik bei den Studienteilnehmenden erhoben. Dabei konnte zwischen der SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe und den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden sowohl in der ersten als auch in der zweiten Testung kein Unterschied festgestellt werden.

In beiden Gruppen lag der BDI-FS Mittelwert im Bereich von 0 bis 3 Punkten, was auf keine bzw. eine minimale Depression hinweist.

In beiden Gruppen verbesserte sich die Stimmungslage von der ersten zur zweiten Testung statistisch signifikant. Islam et al. kamen in einer Studie aus Bangladesch mit 1.002 SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zu dem Ergebnis, dass 48,2 % der getesteten Studienteilnehmenden an einer moderaten bis schweren depressiven Symptomatik litten (76). Sie identifizierten Faktoren, die statistisch mit dem Auftreten einer moderaten bis schwer depressiven Symptomatik zusammenhängen (76). Diese Faktoren umfassen einen niedrigen sozioökonomischen Status, schlechte Gesundheit, Schlafstörungen, Angst vor einer Reinfektion mit SARS-CoV-2 und Asthma bzw. generellen Atemwegserkrankungen (76).

Ein Unterschied zwischen den Ergebnissen der POPCOV²-Studie und der Studie von Islam et al. lässt sich durch den in Bangladesch herrschenden niedrigen sozioökonomischen Status gemessen am Bruttoinlandsprodukt (BIP) und der allgemein schlechten medizinischen Versorgung erklären. Das BIP pro Kopf in Deutschland beläuft sich auf rund 50.000 US-Dollar für das Jahr 2021 und übersteigt damit um ein Vielfaches das von Bangladesch, das 2021 bei etwa 2.500 US-Dollar pro Kopf lag (77, 78). Damit einhergehend ist die medizinische Versorgungssituation in beiden Ländern kaum vergleichbar. Während in Deutschland 44 Ärzte auf 10.000 Einwohner kommen, sind es in Bangladesch lediglich sieben (77, 78). Die Anzahl der Krankenhausbetten im Jahr 2022 pro 10.000 Einwohner betrug in Deutschland etwa 80, während sie in Bangladesch nur etwa acht betrug (77, 78). Mit Blick auf die medizinische Versorgung wird durch diese Kennzahlen deutlich, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 in Bangladesch ein vergleichsweise großes gesundheitliches Risiko für die Menschen darstellt. Anhand dieses Umstands kann partiell erklärt werden, warum fast die Hälfte der Studienteilnehmenden an einer moderaten bis schweren Depression litt.

Islam et al. offenbarten in ihrer Studie außerdem eine Einschränkung der POPCOV²-Studie. Fast 74 % der Studienteilnehmenden der POPCOV²-Studie haben das Abitur absolviert und anschließend ein Hochschulstudium abgeschlossen. Laut Erhebungen des Statistischen Bundesamtes führt ein höherer Bildungsabschluss in der Regel auch zu einem höheren Einkommen (79). Somit sind sozioökonomisch schlechter gestellte Gruppen deutlich unterrepräsentiert und es könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich einer depressiven Symptomatik gekommen sein. Im bundesdeutschen Durchschnitt hatten im Jahr

2019 33,5 % der Bevölkerung Abitur und 18,5% der Bevölkerung einen Hochschulabschluss. In der POPCOV²-Studie hatten 208 (86,3 %) Studienteilnehmende Abitur und 178 Studienteilnehmende (73,9 %) ein abgeschlossenes Hochschulstudium (80).

Zum Zeitpunkt der Planungs- und Durchführungsphase der POPCOV²-Studie war das Verständnis über SARS-CoV-2 bzw. über die Krankheiten, die es auslöst, begrenzt. Nach heutigem Kenntnisstand würde zugunsten der Repräsentativität eine differenziertere Rekrutierung der Studienteilnehmenden unter Berücksichtigung sozioökonomischer Merkmale präferiert.

In der POPCOV²-Studie wurden die Studienteilnehmenden zudem auf eine möglicherweise bestehende Fatigue und deren Schwere untersucht. In Hinblick auf die Schwere einer bestehenden Fatiguesymptomatik zeigte sich in der akuten Phase von COVID-19 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigten in der akuten Krankheitsphase eine ausgeprägtere Fatiguesymptomatik als die SARS-CoV-2-negative Kontrollgruppe. Bei über 70 % der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden konnte mindestens eine leichte Fatigue festgestellt werden. In einer Studie von Carfi et al. aus Italien wurden 179 Studienteilnehmende in der akuten Krankheitsphase untersucht. Die Forschenden kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (81). Bei 80 % der Untersuchten konnte eine Fatigue nachgewiesen werden (81).

In der zweiten Testung der POPCOV²-Studie nach vier bis sechs Wochen wurde hinsichtlich der Schwere der Fatiguesymptomatik auch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigte sich eine stärkere Fatiguesymptomatik als bei SARS-CoV-2-negativen. Bei 60 % der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden konnten mindestens Symptome einer leichten Fatigue festgestellt werden. In der SARS-CoV-2-positiven Gruppe besserte sich die Fatiguesymptomatik statistisch signifikant in der Zeit zwischen der ersten und zweiten Testung, wohingegen in der negativen Kontrollgruppe keine signifikante Besserung nachgewiesen werden konnte.

Die in der POPCOV²-Studie ermittelten Ergebnisse aus der subakuten Krankheitsphase decken sich mit denen einer in den USA durchgeführten Studie von Tenforde et al. Es wurden ebenfalls ambulante SARS-CoV-2-positive Studienteilnehmende in der subakuten Krankheitsphase u. a. über eine bestehende Fatigue befragt (82). Die Erhebung wurde 14 bis

21 Tage nach dem positiven PCR-Test telefonisch durchgeführt (82). Bei über 70 % der Befragten wurde eine Fatigue festgestellt (82). Es wurde herausgestellt, dass 20 % der 18- bis 34-jährigen Studienteilnehmenden ohne Vorerkrankungen nach zwei bis drei Wochen immer noch unter Symptomen litten (82).

Sigfrid et al. aus Großbritannien untersuchten 327 Studienteilnehmende frühestens 90 Tage nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus (83). Auch nach dieser Zeitspanne wurde bei 80 % der Studienteilnehmenden eine Fatigue festgestellt (83).

Im Rahmen einer prospektiven Studie von Hartung et al. mit 969 SARS-CoV-2-positiven und hospitalisierten Studienteilnehmenden sowie 969 SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden konnte selbst nach neun Monaten bei 19 % der SARS-CoV-2-positiven Personen eine klinisch relevante Fatigue festgestellt werden (84). In der Kontrollgruppe zeigte sich lediglich bei 8 % der Untersuchten eine klinisch relevante Fatigue (84).

Herauszustellen ist, dass sowohl hospitalisierte als auch ambulant behandelte Studienteilnehmende gleichermaßen von Fatigue betroffen sind (81–84).

Eine Fatigue kann auch nach der akuten Krankheitsphase der Betroffenen beobachtet werden (84). Deren Häufigkeit scheint zwar im zeitlichen Verlauf abzunehmen, allerdings lässt die Studie die Annahme zu, dass bei einem gewissen Anteil der Personen eine Fatigue bestehen bleiben könnte (84). Eine anhaltende Fatigue bedeutet für die Betroffenen eine Minderung der individuellen Lebensqualität und kann in der Folge Kosten für das Gesundheitswesen und den Sozialstaat verursachen.

Untersuchungsgegenstand der POPCOV²-Studie war u. a. die Ermittlung/der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einer möglichen depressiven Symptomatik und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmenden. In der Gruppe der SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden zeigte sich in der akuten Krankheitsphase, dass Studienteilnehmende, die eine geringere depressive Symptomatik aufwiesen, im MoCA besser abschnitten.

Unabhängig von einer COVID-19-Erkrankung ist bekannt, dass eine Depression die kognitive Leistungsfähigkeit eines Menschen einschränken kann (85, 86). In Zusammenhang mit der Erkrankung COVID-19 konnten Brown et al. auch einen Zusammenhang zwischen dem MoCA-Punktwert und der Symptomschwere einer Depression feststellen (87).

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der POPCOV²-Studie wurde eine schwere depressive Symptomatik mit einem niedrigeren MoCA-Punktwert assoziiert.

Auch der Zusammenhang zwischen Fatigue und einer möglichen Einschränkung der Kognition wurde in der POPCOV²-Studie untersucht. Diesbezüglich konnte weder in der ersten noch in der zweiten Testung ein Zusammenhang ermittelt werden. Ein ähnliches Fazit ziehen auch Hartung et al. Sie beobachteten bei ihren Studienteilnehmenden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Einschränkung der Kognition und einer vorliegenden Fatigue. Sie postulierten, dass kognitive Einschränkungen und Fatigue bei einer Erkrankung an COVID-19 durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen verursacht werden. Dazu identifizierten sie unterschiedliche Risikofaktoren für beide Entitäten. Kognitive Einschränkungen sind mit männlichem Geschlecht, höherem Alter, kürzerer Schulbildung und neuropsychiatrischen Komorbiditäten assoziiert, wohingegen Fatigue mit weiblichem Geschlecht, jüngerem Alter, neuropsychiatrischen Komorbiditäten und Depressionen, die vor der Erkrankung an COVID-19 bereits bestanden, sowie der Anzahl an Symptomen in Zusammenhang steht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Rahmen der POPCOV²-Studie kognitive Einschränkungen bei einzelnen SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden festgestellt wurden. Gleichwohl wiesen auch SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende in der Kontrollgruppe kognitive Einschränkungen auf, was möglicherweise auf einen Rekrutierungsbias hinweist. Beide Gruppen erreichten in der akuten und subakuten Krankheitsphase einen Mittelwert im MoCA, der über dem klinischen *Cut-off* des MoCA für kognitive Einschränkungen lag.

Hinsichtlich einer depressiven Symptomatik konnte weder in der akuten noch in der subakuten Krankheitsphase nach vier bis sechs Wochen ein Unterschied zwischen SARS-CoV-2-positiven und SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden festgestellt werden. Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass sowohl die SARS-CoV-2-positiven als auch die SARS-CoV-2-negativen Studienteilnehmenden in der ersten und zweiten Testung im BDI-FS jeweils Mittelwerte erzielten, die auf eine minimale Depression oder das Fehlen depressiver Symptomatik hinweisen. Bestand jedoch eine depressive Symptomatik bei einem SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden in der akuten Krankheitsphase, war auch die kognitive Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Daraus lässt sich folgern, dass Personen, die bereits an einer Depression leiden oder durch die Erkrankung an COVID-19 an einer Depression erkrankt sind, ein höheres Risiko haben, in der akuten Krankheitsphase Einbußen

in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit zu erleiden. Es könnte sich hierbei um eine Pseudodemenz handeln. Das bedeutet, dass die Studienteilnehmenden aufgrund einer bestehenden oder durch die Erkrankung an COVID-19 hervorgerufenen Depression im MoCA schlechtere Werte erzielten, ohne kognitive Defizite zu haben (88). Pseudodemenz tritt am häufigsten bei Personen ab dem 60. Lebensjahr auf (89). Es zeigen sich Defizite in den Bereichen Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Sprache (89). Es wäre von Interesse herauszufinden, ob eine schlechte Leistung im MoCA bei den SARS-CoV-2-positiven Studienteilnehmenden allein durch die Depression im Sinne einer Pseudodemenz zu erklären ist, ohne dass die Infektion ursächlich ist oder es sich um tatsächliche kognitive Defizite handelt, die im Rahmen einer akuten Infektion mit SARS-CoV-2 und einer zusätzlichen Depression hervorgerufen wurden. Dies wäre für die Betroffenen hinsichtlich der Art der Therapie entscheidend. Bei einer Pseudodemenz stünde die Behandlung der Depression, z. B. mit Antidepressiva und Psychotherapie, im Vordergrund (89). Ließen sich die kognitiven Defizite eher auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 und einer daraus entstandenen Depression erklären, wären eine Therapie der Infektion oder eine symptomatische Therapie indiziert.

Es stellt sich jedoch die Frage, warum eine signifikante Korrelation zwischen MoCA und BDI-FS ausschließlich in der SARS-CoV-2-positiven Gruppe beobachtet wurde, während sie in der Kontrollgruppe ausblieb, obwohl sich die Schwere der Depression zwischen den Gruppen nicht unterschied.

Diese Beobachtung ist damit zu erklären, dass in der POPCOV²-Studie weniger SARS-CoV-2-negative Studienteilnehmende eingeschlossen wurden und somit die kleinere Stichprobe nicht ausreicht, um eine signifikante Korrelation nachzuweisen. Es könnte ebenfalls angenommen werden, dass die Korrelation zwischen MoCA und BDI-FS in der SARS-CoV-2-positiven Gruppe durch die Infektion zu erklären ist, z. B. durch indirekte neuroinflammatorische Effekte (90).

Um zwischen einer Pseudodemenz oder einem tatsächlichen kognitiven Defizit zu unterscheiden, wären eine genaue Anamnese, eine differenzierte neuropsychologische Testung, eine rationale Labordiagnostik und eine kraniale Bildgebung notwendig.

In Hinblick auf eine Fatigue konnte in beiden Testungen ein vermehrtes Auftreten bei den Studienteilnehmenden der SARS-CoV-2-positiven Gruppe beobachtet werden. Die Erkrankung an COVID-19 weist offenbar einen engen Zusammenhang mit dem Auftreten von Fatigue auf, der selbst nach Abklingen der akuten Infektion bestehen bleiben kann. Eine

Verbindung zwischen einer bestehenden Fatigue und dem Auftreten kognitiver Störungen konnte in der POPCOV²-Studie nicht festgestellt werden.

Zukünftige Studien zu kognitiven Einschränkungen von COVID-19-Patienten sollten eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung der Studienteilnehmenden beinhalten und es sollte ein Schwerpunkt hinsichtlich einzelner kognitiver Domänen gelegt werden, da SARS-CoV-2 möglicherweise nur einzelne dieser Domänen beeinflusst. Dies ließ sich in den kompakten Testungen der POPCOV²-Studie vielleicht nur unzureichend darstellen. Darüber hinaus wäre es zweckmäßig, bei der Rekrutierung zwischen Studienteilnehmenden, die bereits vorerkrankt sind, also z. B. an einer neurologischen oder psychiatrischen Krankheit leiden, und Studienteilnehmenden zu unterscheiden, die keine Diagnose aus diesem Spektrum aufweisen. Es wäre dadurch einfacher, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Infektion und den festgestellten Einschränkungen herzustellen. Ebenso ist es möglich, Risiken für bereits vorerkrankte Personen besser einzuschätzen und entsprechende präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Obwohl das öffentliche Interesse an SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 deutlich zurückgegangen ist, sollten die Auswirkungen weiterhin Gegenstand intensiver Forschung bleiben. Die Gesellschaft wird auf lange Zeit mit den Folgen der Pandemiejahre zu kämpfen haben. Durch die Pandemie wurden viele Bereiche des Lebens beeinflusst: von der öffentlichen Gesundheit über die Wirtschaft bis hin zum Alltag jedes Einzelnen. Um zukünftige Krisen besser bewältigen zu können, ist es entscheidend, die langfristigen Folgen der COVID-19-Pandemie zu verstehen und kontinuierlich zu erforschen. Dies umfasst unter anderem die Untersuchung der Langzeitfolgen bei Genesenen, die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und die wirtschaftlichen sowie sozialen Folgen. Nur durch fortlaufende Forschung kann sichergestellt werden, dass die Gesellschaft besser auf zukünftige Pandemien vorbereitet ist und negative Auswirkungen minimiert werden können.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
2. The Government of Hong Kong Special Administrative Region. CHP closely monitors cluster of pneumonia cases on Mainland [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm>
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395:565–74.
4. World Health Organisation. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) . 2021.
5. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. [cited 2023 Sep 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 536–44.
7. Lu J, Gu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul 1;26(7):1628–31.
8. Duguid JP. The size and the duration of air-carriage of respiratory droplets and droplet-nuclei. *Journal of Hygiene*. 1946;44(6):471–9.
9. Hof H, Dörries R, Geginat G, Schlüter D, Wendt C. *Medizinische Mikrobiologie*. *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
10. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant [Internet]. medRxiv.

- medRxiv; 2020 [cited 2021 Mar 10]. p. 2020.04.16.20067728. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067728>
11. Liu L, Li Y, Nielsen P V., Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air*. 2017 Mar 1;27(2):452–62.
 12. World Health Organisation. COVID-19 Epidemiological Update [Internet]. 2024 Jul [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-169>
 13. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
 14. World Health Organisation. Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT-5. 2020 Jan.
 15. World Health Organisation. 2019-nCoV-Ausbruch: erste Fälle in Europa bestätigt [Internet]. Weltgesundheitsorganisation; 2020 [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe>
 16. Johns Hopkins. Mortality Analyses. 2023 [cited 2024 Jul 30]. Coronavirus Resource Center. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
 17. Robert-Koch-Institut. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=369417CAEA4A6CB168AB6BDCD5C29F05.internet112?nn=13490888#doc13776792bodyText2
 18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Feb 9];395(10223):497–506. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>
 19. Modrow, Susanne ; Falke, Dietrich; Truyen, Uwe ; Schätzel H. Kapitel Coronaviren. In: *Molekulare Virologie*. 2010. p. 246–61.

20. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003 May 15;348(20):1967–76.
21. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003 May 15;348(20):1953–66.
22. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003.
23. Abdallat MM, Abroug F, Al Dhahry SHS, Alhajri MM, Al-Hakeem R, Al Hosani FI, et al. State of knowledge and data gaps of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr*. 2013 Nov 12;5(Outbreaks).
24. Bauerfeind R. Zoonosen. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2016.
25. World Health Organisation RO for the EM. MERS Situation Update. 2020 Dec.
26. World Health Organisation. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Mar 9]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
27. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
28. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar 1;19(3):141–54.
29. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky Pond SL, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *J Virol*. 2013 Jun 15;87(12):7039–45.
30. Singh D, Yi S V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 2021 Apr 1;53(4):537–47.
31. Pagani I, Ghezzi S, Alberti S, Poli G, Vicenzi E. Origin and evolution of SARS-CoV-2. *Eur Phys J Plus*. 2023 Feb 1;138(2).
32. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. 270 | *Nature* |. 2012;579.

33. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020 583:7815. 2020 Mar 26;583(7815):282–5.
34. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins.
35. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2023 Sep 12];368. Available from: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>
36. Costa AS, Balloff C, Bungenberg J, Tauber SC, Telke AK, Bandlow C, et al. Cognitive and neuropsychiatric trajectories up to one year after mild to severe COVID-19. *Psychiatry Res* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jan 16];327. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523889/>
37. Balloff C, Bandlow C, Bernhard M, Brandenburger T, Bludau P, Elben S, et al. Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 16];13(1):19619. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10638293/>
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Sep 12];323(11):1061. Available from: [/pmc/articles/PMC7042881/](https://pmc/articles/PMC7042881/)
39. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. Vol. 382, *The New England journal of medicine*. 2020. p. 2268–70.
40. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683–90. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

41. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):e1868 LP-e1882.
42. Harapan BN, Hyeon , Yoo J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021;268:3059–71.
43. Bauer L, Laksono BM, De Vrij FMS, Kushner SA, Harschnitz O, Van Riel D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. 2022;
44. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–75.
45. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2130645–e2130645.
46. Alemanno F, Houdayer Id E, Parma A, Spina A, Forno A Del, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. 2021 [cited 2024 May 28]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>
47. Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Feb 3];32(1):146–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33614860/>
48. Berlin RKI. Corona in Zahlen [Internet]. 2023. p. <https://www.corona-in-zahlen.de/hospitalisierung/>. Available from: <https://www.corona-in-zahlen.de/hospitalisierung/>
49. Davis HE, Mccorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology* |. 2023;21:133–46.
50. (DGP) DG f. P und B e. V. AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID (Version 2.0) [Internet]. 2022. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>

51. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135.
52. Taquet M, Geddes JR, Frcpsych H, Harrison PJ, Oxford) ;, Harrison PJ, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416–43.
53. von Etzdorf A, Harzen M, Heinrichs H, Seifert H, Groß SJ, Balloff C, et al. The population based cognitive testing in subjects with SARS-CoV-2 (POPCOV2) study: longitudinal investigation of remote cognitive and fatigue screening in PCR-positive cases and negative controls OPEN ACCESS EDITED BY. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 18];18:1468204. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
54. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr 1;53(4):695–9.
55. DeYoung N, Shenal B V. The reliability of the Montreal Cognitive Assessment using telehealth in a rural setting with veterans. *J Telemed Telecare*. 2019 May 1;25(4):197–203.
56. Chapman JE, Cadilhac DA, Gardner B, Ponsford J, Bhalla R, Stolwyk RJ. Comparing face-to-face and videoconference completion of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in community-based survivors of stroke. *J Telemed Telecare*. 2019;
57. Iiboshi K, Yoshida K, Yamaoka Y, Eguchi Y, Sato D, Kishimoto M, et al. A Validation Study of the Remotely Administered Montreal Cognitive Assessment Tool in the Elderly Japanese Population. *Telemedicine and e-Health*. 2020 Jul 1;26(7):920–8.
58. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May 1;25(5):449–58.

59. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The Rapid Assessment of Fatigue Severity in Cancer Patients Use of the Brief Fatigue Inventory. 1999;
60. Kliem S, Mößle T, Zenger M, Brähler E. Reliability and validity of the beck depression inventory-fast screen for medical patients in the general German population. *J Affect Disord*. 2014 Mar 1;156:236–9.
61. Poole H, Bramwell R, Murphy P. The utility of the Beck Depression Inventory Fast Screen (BDI-FS) in a pain clinic population. *European Journal of Pain*. 2009 Sep 1;13(8):865–9.
62. Benedict RHB, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. <http://dx.doi.org/10.1191/1352458503ms902oa>. 2003 Aug 1;9(4):393–6.
63. Beck AT. Beck Depression Inventory-Fast Screen [Internet]. Available from: <https://www.testzentrale.de/shop/beck-depressions-inventar-fs.html>
64. Elben S, Dimenshteyn K, Trenado C, Folkerts AK, Ophéy A, Sulzer P, et al. Screen Fast, Screen Faster: A Pilot Study to Screen for Depressive Symptoms Using the Beck Depression Inventory Fast Screen in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. *Front Neurol*. 2021 Mar 8;12:640137.
65. Liu YH, Chen Y, Wang QH, Wang LR, Jiang L, Yang Y, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 May 18];79(5):509–17. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2789919>
66. Ermis U, Rust MI, Bungenberg J, Costa A, Dreher M, Balfanz P, et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. [cited 2024 Jan 21]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00116-1>
67. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. [cited 2024 Mar 25]; Available from: www.mocatest.org
68. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted

- to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2024 May 20];323(16):1574–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
69. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 21];64(9):1093–106. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-021-03394-x>
 70. Khanna S, Khanna N, Malav M, Bayad H, Sood A, Abraham L. Profiling Cognitive Impairment in Mild COVID-19 Patients: A Case-Control Study at a Secondary Healthcare Centre in the Hilly Region of North India. Ann Indian Acad Neurol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jan 21];25(6):1099. Available from: </pmc/articles/PMC9996485/>
 71. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychologic Profiles and Cerebral Glucose Metabolism in Neurocognitive Long COVID Syndrome. 2022 [cited 2024 Apr 22]; Available from: <https://www.R-project.org/>
 72. Hampshire A, Azor A, Atchison C, Trender W, Hellyer PJ, Giunchiglia V, et al. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2024 May 5];390(9):806–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2311330>
 73. Furlan Damiano R, Guedes BF, Castanho de Rocca C, de Pádua Serafim A, Henrique Martins Castro L, Demarchi Munhoz C, et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. 2022 [cited 2024 May 11];272:139–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>
 74. Davis AG, Dreyer AJ, Albertyn C, Maxebengula M, Stek C, Wasserman S, et al. Cognitive Impairment in Tuberculous Meningitis. 2022 [cited 2024 May 11]; Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac831>
 75. Policy Clark MA and A, Korczak MPH VS, Sanderson C, Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial

- meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2024 May 11]; Available from: www.thelancet.com/
76. Saiful Islam M, Zannatul Ferdous M, Soumayia Islam U, Syed Md Mosaddek A, Potenza MN, Pardhan S. Treatment, Persistent Symptoms, and Depression in People Infected with COVID-19 in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1453.
 77. Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt - Basistabelle Bangladesch [Internet]. [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Staat/Asien/BD.html?view=main>[Print]
 78. Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt - Basistabelle Deutschland [Internet]. [cited 2024 May 18]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Staat/Europa/DE.html?view=main>[Print]
 79. Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 200 vom 23. Mai 2023. 2023 [cited 2024 May 18]. Gehaltsvergleich 2022:Neben dem Beruf ist der Bildungsabschluss entscheidend. Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/05/PD23_200_62.html
 80. Statistisches Bundesamt - Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Tabellen/bildungsabschluss.html?view=main>[Print]
 81. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2024 May 27];324(6):603–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>
 82. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Clark ; D, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, March-June 2020. 2020 [cited 2024 May 19];69(30). Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr>
 83. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *The Lancet Regional*

- Health - Europe [Internet]. 2021 [cited 2024 May 27];8:100186. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
84. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. 2022 [cited 2024 May 19]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.>
 85. Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder. 2018 [cited 2024 Jun 1]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S1092852918001207>
 86. Halahakoon DC, Lewis G, Roiser JP. Cognitive Impairment and Depression—Cause, Consequence, or Coincidence? JAMA Psychiatry [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jun 1];76(3):239–40. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2719452>
 87. Brown LA, Ballentine E, Zhu Y, Mcginley EL, Pezzin L, Abramoff B. The unique contribution of depression to cognitive impairment in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. 2022 [cited 2024 Jun 1]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100460>
 88. Brodaty H, Connors MH, Quinto L. Psychological Medicine Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: a systematic review. 2018 [cited 2025 Jan 12]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0033291718002829>
 89. Mouta S, Fonseca Vaz I, Pires M, Ramos S, Figueiredo D. What do we know about pseudodementia? Gen Psychiatr [Internet]. 2023 Aug 22 [cited 2025 Jan 13];36(4):e100939. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10445398/>
 90. Reinhold D, Farztdinov V, Yan Y, Meisel C, Sadlowski H, Kühn J, et al. The brain reacting to COVID-19: analysis of the cerebrospinal fluid proteome, RNA and inflammation. J Neuroinflammation [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 16];20(1):1–16. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-023-02711-2>

6 Anhang

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Philipp Albrecht und Dr. med. Saskia Elben. Mit ihrem großen Engagement, ihren hilfreichen Ratschlägen und ihrer Unterstützung haben sie mich während dieser Arbeit in jeder Hinsicht begleitet und wesentlich zum Gelingen beigetragen.

Mein tief empfundener Dank gilt meinen Eltern. Ohne ihren Rückhalt, ihre Geduld und ihre Unterstützung wäre nicht nur diese Dissertation, sondern schon mein gesamtes Medizinstudium nicht möglich gewesen.

Meiner Freundin Susanne und meinem guten alten Freund Benny danke ich für die vielen anregenden Diskussionen nach langen Schreibtagen und dafür, dass sie mir immer wieder neue Energie und Motivation gegeben haben. Eure Unterstützung hat mir den Rücken gestärkt und diese Arbeit bereichert.

Ein besonderer Dank geht außerdem an Heidi, die mich mit ihrem genauen Blick für Sprache und ihren hilfreichen Anmerkungen bei der Überarbeitung der Arbeit tatkräftig unterstützt hat.

Zum Schluss möchte ich auch meinen Mitdotorandinnen danken. Der Austausch und die gemeinsamen Gespräche haben mir viel bedeutet und mich oft motiviert.