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

Affektionen des peripheren Nervensystems durch COVID-19 im Verlauf über drei Monate
Eine prospektive Studie

Dissertation

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

vorgelegt von
Kim Sophie Stramm
2026

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Beez

Anteile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Carolin Balloff[1,2], Carolina Bandlow[1], Michael Bernhard[3], Timo Brandenburger[4], Patricia Bludau[1], Saskia Elben[1], Torsten Feldt[5], Christian J. Hartmann[1,6], Elisa Heinen[1], Jens Ingwersen[1], Corinna Jansen[1], Björn-Erik O. Jensen[5], Detlef Kindgen-Milles[4], Tom Luedde[5], Iris-Katharina Penner[1,7], Isabel Slink[1], Kim Stramm[1], Ann-Kathrin Telke[1], Jörg Timm[8], Lana Vetterkind[1], Christian Vollmer[4], Georg Wolff[9], Alfons Schnitzler[1,6], Sven G. Meuth[1], Stefan J. Groiss[1,6,10,11] & Philipp Albrecht[1,2,11](2023)
Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments. Scientific Reports 2023 Vol. 13 Issue 1 Pages 19619. DOI: 10.1038/s41598-023-

Zusammenfassung

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie wurde zunehmend evident, dass eine SARS-CoV-2-Infektion neben respiratorischen Symptomen, auch ein breites Spektrum systemischer und insbesondere neurologischer Symptome hervorrufen kann (Ellul et al., 2020, Josephson and Kamel, 2020). Mit Fortwähren der Pandemie häuften sich Berichte über persistierende neurologische Defizite, einschließlich solcher, des peripheren Nervensystems (PNS) (Hanganu et al., 2023b, Maguire et al., 2025). Allerdings fehlten lange etablierte und standardisierte diagnostische Parameter, um Prävalenz und prognostische Relevanz peripherer neurologischer Affektionen systematisch zu erfassen.

Vor dem Hintergrund dieser unzureichenden Standardisierung zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, mithilfe strukturierter neurologischer Untersuchung sowie elektrophysiologischer Verfahren (Elektroneurographie) die Prävalenz, Persistenz und Charakteristik peripher-neurologischer Symptome über einen Zeitraum von drei Monaten systematisch zu erfassen und zu prüfen, inwieweit elektrophysiologische Befunde eine prognostische Aussagekraft für den weiteren klinisch-neurologischen Verlauf besitzen.

Insgesamt konnten 184 hospitalisierte Patient/-innen mit Sars-CoV-2 Infektion in die Studie eingeschlossen werden (67% männlich, mittleres Alter 55 Jahre [*SD* 16,7]). Bei 138 Personen wurde während der Hospitalisierung eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) des PNS durchgeführt; 39 Patient/-innen erhielten drei Monate nach Entlassung eine erneute EPU. Die Beziehung zwischen elektrophysiologischen Befunden in der Akutphase und neurologischen Auffälligkeiten im *Follow-Up* wurde mittels binärer logistischer Regression analysiert.

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Prävalenz peripherer Nervenschädigungen während der Hospitalisierungsphase: 66 % der 138 untersuchten Patient/-innen wiesen pathologische EPU-Befunde des PNS auf(Balloff et al., 2023a), die in 83 % der Fälle auch drei Monate nach der Entlassung persistierten. Es konnte gezeigt werden, dass in der beschriebenen Kohorte insbesondere subklinische PNS-Affektionen auftraten, die sich zum Teil mit zeitlicher Latenz klinisch manifestierten. Ferner ergab die logistische Regression, dass eine PNS-Pathologie in der Akutphase einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten motorischer Defizite im *Follow-Up* darstellt (Odds Ratio 10,56 [1,27–1390,98], p=0,029).

Elektrophysiologisch nachgewiesene PNS-Pathologien in der Akutphase von COVID-19 könnten somit eine prognostische Relevanz hinsichtlich neurologischer Defizite im Verlauf haben und zukünftig einen wichtigen Beitrag zur frühzeitigen Risikostratifizierung COVID-19 erkrankter Patient/-innen leisten. Dies könnte zukünftig sicherstellen, dass entsprechende Risikopatienten möglicherweise früher einer Therapie zugeführt werden.

Summary

Since the onset of the COVID-19 pandemic, it has become increasingly evident that a SARS-CoV-2 infection can cause a wide range of systemic complications beyond respiratory symptoms, particularly affecting the nervous system (Ellul et al., 2020, Josephson and Kamel, 2020). As the pandemic progressed, reports of persistent neurological deficits accumulated, including those involving the peripheral nervous system (PNS) (Hanganu et al., 2023a, Maguire et al., 2025). However, established and standardized diagnostic parameters for the systematic assessment of the prevalence and prognostic relevance of peripheral neurological involvement were long lacking.

Given this insufficient standardization the present study aims to systematically assess the prevalence, persistence, and characteristics of peripheral neurological symptoms over a three-month period using structured neurological examinations and electrophysiological methods (electroneurography). Furthermore, the study will examine the extent to which electrophysiological findings have prognostic value for the subsequent clinical-neurological outcome.

A total of 184 hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection were included in the study (67% male, mean age 55 years [*SD* 16.7]). An electrophysiological examination of the peripheral nervous system was performed on 138 patients during hospitalization; 39 patients underwent a repeated electrophysiological examination three months after discharge. The relationship between electrophysiological findings in the acute phase and neurological abnormalities during follow-up was analyzed using binary logistic regression.

The results show a high prevalence of peripheral nerve damage during the hospitalization phase: 66% of the 138 patients examined exhibited pathological electrophysiological findings of the peripheral nervous system (Balloff et al., 2023a), which persisted in 83% of cases three months after discharge. Particularly subclinical PNS involvement was highly prevalent in the investigated cohort. Moreover, PNS involvement in some cases manifested clinically with a temporal delay. Furthermore, logistic regression analysis revealed that the presence of PNS pathology during the acute phase constituted an independent risk factor for the development of motor deficits at follow-up (odds ratio 10.56 [1.27–1390.98], $p = 0.029$). Electrophysiologically detected pathologies in the acute phase of COVID-19 may have prognostic relevance regarding the development of neurological PNS deficits over the course of disease. Therefore, electrophysiological examination of the PNS could play an important role in early risk stratification concerning long-term neurological sequelae of COVID-19, potentially enabling earlier therapeutic intervention in patients at increased risk.

Abkürzungsverzeichnis

BJOLT ……..*Benton Judgment of Line Orientation Test*
BR…….. Blinkreflex
cMAP ……..…*Compound muscle action potential*/ Muskelsummenaktionspotential
COVID-19……..*Coronavirus disease 2019*
cR2 …….kontralaterale R2-Antwort
dmL …….distale motorische Latenz
EDSS …….*Expanded disability status scale*
ENG…… Elektroneurographie
EPU ……...Elektrophysiologische Untersuchung
EQ-5D5L …….*European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version*
FSMC ……..*Fatigue scale for motor and cognitive functions*
FS ……..Funktionelle Systeme
GBS ……..Guillain-Barré-Syndrom
HADS ……*Hospital Anxiety and Depression Scale*
INCAT ……*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment arm and leg disability score*
iR2 ...……...ipsilaterale R2-Antwort
mCV……..*motor nerve conduction velocity*/ motorische Nervenleitgeschwindigkeit
MOCA ……*Montreal Cognitive Assessment-Test*
MEP ……*Motor evoked potential*/ Motorisch evozierte Potentiale
MRS ……..*Modified rankin scale*
ms ……...Millisekunde
m/s …….Meter pro Sekunde
mV …….Millivolt
NLG ……..Nervenleitgeschwindigkeit
PCR ……...*Polymerase chain reaction*
PNS …….Peripheres Nervensystem
RWT …….Regensburger Wortflüssigkeitstest
RKI …….Robert Koch-Institut
ROCF …….*Rey Osterreith Complex Figure Test*
SARS-CoV-2……..*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*
sCV …….*sensory nerve conduction velocity*/ sensible Nervenleitgeschwindigkeit
SDMT ……..*Symbol Digit Modalities Test*

SF-36 ……...…*Short form-36 health survey*

SNAP……..……...*Sensory nerve action potential*/ sensibles Nervenaktionspotential

SSEP ……..……*Somatosensory evoked potential*/ Somatosensorisch evozierte Potentiale

SCWT ……...*Stroop Color-Word Interference Test*

TAP …….*Subtest Alertness* der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

TMT-A ……*Trail Making Test A*

TMT-B …….*Trail Making Test B*

VLMT …….Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

WHO ……....*World Health Organisation*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Corona Virus Disease 2019 1

1.1.1 Definition/Klinik 1
1.1.2 Epidemiologie 2
1.1.3 Long-COVID 3

1.2 COVID-19 und neurologische Affektionen – Einordnung in die Studienlage 4

1.3 Ziele dieser Arbeit 8

2 Material und Methoden 9

2.1 Studiendesign 9

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 13

2.3 Neurologische Untersuchung 13

2.4 Elektroneurographie 19

2.4.1 Verwendung und Aussagekraft in der Klinik 19
2.4.2 Untersuchungsablauf 20
2.4.3 Blinkreflex 20
2.4.4 Sensible Neurographie 21
2.4.5 Motorische Neurographie 23
2.4.6 F-Wellen 25
2.4.7 Normwerte 26

2.5 Statistische Auswertungsmethoden 27

2.6 Ethikvotum 28

3 Ergebnisse 29

3.1 Patientenrekrutierung und Erhebung klinischer Daten 29

3.1.1 Angaben zu den Patient-/Innen 31
3.1.2 Patientenkollektiv zu den Follow-Up Untersuchungen 34

3.2 Prävalenz peripherer Nervenaffektionen 37

3.3 Charakteristika peripherer Nervenaffektionen 41

3.4 Die Elektroneurographie des PNS als prognostischer Marker 46

3.4.1 Motorische Defizite im Follow-Up 47
3.4.2 Sensorische Defizite im Follow-Up 50
3.4.3 Weitere Defizite 52

4 Diskussion 54

4.1 Prävalenzen und Charakteristika der Pathologien des peripheren Nervensystems im Verlauf von drei Monaten 54

4.2 Limitationen der Studie 58

4.3 Charakteristika der Studienpopulation 61

4.4 Die prognostische Aussagekraft der EPU des PNS im Hinblick auf das klinische Outcome des Patienten nach drei Monaten 64

4.4.1 Korrelation von EPU des PNS und der klinischen Untersuchung 64
4.4.2 Die EPU des PNS in der Baseline-Untersuchung als prognostischer Faktor 66

4.5 Forschungsausblick 69
4.6 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse 71
5 Abbildungsverzeichnis 73
6 Tabellenverzeichnis 73
7 Literaturverzeichnis 75
8 Anhang 86

1 Einleitung

1.1 Corona Virus Disease 2019

Die von dem *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) ausgelöste *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), führte im Jahr 2020 zu einer Pandemie, welche den gesamten medizinischen Sektor maßgeblich beeinflusste. In diesem Zuge spielte die Forschung zu den Charakteristika, Prävalenz und Prognose der neuen Erkrankung eine zentrale Rolle in der Forschung. Früher Gegenstand der Fallberichte waren unter anderem neurologische Manifestationen der Erkrankung. Jedoch fehlten standarisierte, objektive Daten bezüglich Prävalenz, prognostischem Wert und Dauer der Manifestationen.
Im Rahmen der PROGNOSE-Studie, wurde versucht sich der Beantwortung dieser Fragen anhand einer umfassenden prospektiven Untersuchung eines COVID-19 erkrankten, hospitalisierten Patientenkollektives ohne neurologische Vorerkrankungen anzunähern.
Auf diese Daten stützend, wird die folgende Arbeit insbesondere die Entwicklung neurologischer Manifestationen des peripheren Nervensystems (PNS), die im Zusammenhang mit COVID-19 im Verlauf von drei Monaten entstanden sind thematisieren. Weiterhin wird die Frage beantwortet, inwiefern die elektrophysiologische Untersuchung als prognostisches Instrument genutzt werden kann, um Patienten mit neurologischen Langzeitdefiziten frühzeitig zu identifizieren.

1.1.1 Definition/Klinik

Gemäß dem Robert Koch-Institut (2025a) (RKI) ergibt sich die Definition der Corona-Virus-Disease aus dem Vorliegen eines labordiagnostischen Nachweises mittels Antigennachweis (einschließlich Schnelltest), Erregerisolierung (kulturell) oder Nukleinsäurenachweis mittels Polymerase Chain Reaction (PCR), sowie dem klinischen Bild einer COVID-19.
Dabei umfasst das klinische Bild „[…] mindestens eines der fünf folgenden Kriterien:

- akute respiratorische Symptome,
- allgemeine Krankheitszeichen, beatmungspflichtige Atemwegserkrankung,
- Fieber,
- Lungenentzündung,
- krankheitsbedingter Tod“ (Robert Koch-Institut, 2025a)

Davon abzugrenzen ist die alleinige Infektion mit SARS-CoV-2, welche in 30 – 60 % der Fälle auch asymptomatisch oder mild-symptomatisch verlaufen kann (To et al., 2021).
Im Rahmen der Fallberichte wurde schnell offenkundig, dass COVID-19 mit einer Vielzahl an Symptomen in Zusammenhang gebracht wurde.
Fieber, trockener Husten und Fatigue zählten initial zu den am häufigsten berichteten Symptomen einer Infektion mit SARS-CoV-2 (Hu et al., 2021). Zu Beginn der Pandemie zählte auch Atemnot hinzu (Esakandari et al., 2020).
Seltener seien Kopfschmerzen, Husten mit Sputum, Haemoptysen, Diarrhoe, Anorexia, Halsschmerzen, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen (Hu et al., 2021). Ergänzend sind ebenfalls Muskelschmerzen und Geruchs- und Geschmacksverlust (Esakandari et al., 2020), sowie Arthralgie, Rhinorrhoe, Conjunctivitis, stille Hypoxie, Atemversagen und Multiorganversagen (To et al., 2021) beschrieben. Eine Reihe weiterer extrapulmonaler Manifestationen wurde zusätzlich diskutiert (To et al., 2021).
Darunter befindet sich auch ein breites Spektrum neurologischer Manifestationen. Die Literatur unterscheidet dabei in Manifestationen des zentralen Nervensystems (ZNS), wie Schwindel, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, akute cerebrovaskuläre Erkrankungen, Ataxie und Krämpfe, sowie Manifestationen des PNS, wie Geruchs- und Geschmacksstörungen, Sehstörungen und Nervenschmerzen und Manifestationen der Skelettmuskulatur (Mao et al., 2020). Die Manifestationen des PNS sollen in dieser Arbeit besonders im Fokus stehen. Sie werden in dem Kapitel „COVID-19 und neurologische Affektionen - Einordnung in die Studienlage“ ausführlicher beleuchtet.

1.1.2 Epidemiologie

Der Verlauf der COVID-19 Pandemie wurde durch eine hohe Dynamik der Fallzahlen gekennzeichnet. Inzidenzen und Prävalenzen differierten zwischen unterschiedlichen Varianten. Als weitere Einflussfaktoren mussten die zu dem Zeitpunkt geltenden Coronaschutz-Maßnahmen, beziehungsweise dazu äquivalente gesetzliche Maßnahmen in anderen Ländern außerhalb Deutschlands, berücksichtigt werden. Eine hohe Dunkelziffer, aufgrund asymptomatischer Verläufe und unterschiedlichen Test-Strategien und Kapazitäten in verschiedenen Ländern wirkte sich ebenfalls auf die Prävalenzen und Inzidenzen aus (Salzberger et al., 2021).
Die epidemiologischen Daten zu COVID-19 sollten daher nur als Annäherung an die aktuelle Lage in einer Region bewertet werden.

Bis zum 3.Mai 2022 wurden weltweit über 511,4 Millionen COVID-19 Fälle bestätigt, davon 24,8 Millionen in Deutschland. Global gab es bis zum 03.05.2022 über 6,2 Millionen Tote im Zusammenhang mit COVID-19 (WHO, 2022a).
Es können alle Altersklassen betroffen sein, wobei sich die klinischen Schweregrade in verschiedenen Altersgruppen häufig unterscheiden. Während sich bei Kindern und jungen Patienten (<50 Jahre) häufig milde Verläufe abzeichnen oder die Patienten sogar asymptomatisch bleiben, sind vor allem ältere Männer >60 Jahre mit Komorbiditäten stärker gefährdet für einen schweren Verlauf, der eine Hospitalisierung notwendig macht (Chen et al., 2021, Hu et al., 2021). Das mediane Erkrankungsalter betrug zu Beginn der Pandemie 50 Jahre (Hu et al., 2021).

1.1.3 Long-COVID

Neben der Vielzahl unterschiedlicher Manifestationen, die diskutiert wurden, kam auch die Frage nach der Dauer der Erkrankung auf und inwieweit Residuen der Symptomatik persistieren oder neu auftretende Symptome auf die Erkrankung zurückzuführen sind. Dabei kamen die Begriffe des Long-COVID und Post-COVID-Syndroms auf.
Long-COVID beschreibt einen Zustand, bei dem Symptome nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 entweder persistieren oder neu auftreten, mindestens drei Monate nach der akuten Erkrankungsphase bestehen und über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten anhalten, ohne dass eine alternative medizinische Ursache identifiziert werden kann (WHO, 2022b). Das RKI wertet bereits „gesundheitliche Beeinträchtigungen“, die 4 Wochen nach initialer Sars-CoV-2 Infektion bestehen, als Long-COVID und grenzt diese vom Post-COVID-Syndrom ab, welches laut RKI vorliegt, wenn „Beschwerden mindestens 12 Wochen und länger nach der akuten Infektion entweder noch vorhanden sind oder nach diesem Zeitraum neu auftreten und nicht anderweitig erklärt werden können“ (Robert Koch-Institut, 2025b).
Laut der Welt Gesundheitsorganisation (WHO), entwickeln etwa 10-20% der Patienten mit Sars-CoV-2 Infektion Symptome, die mit einem Long-COVID vereinbar sind (WHO, 2022b). Insgesamt ergibt sich bezüglich der Inzidenzen eine heterogene Datenlage, die auch abhängig von dem betrachteten Patientenkollektiv und den Erhebungsinstrumenten ist. Eine systematische Übersichtsarbeit von Chen et al. (2022) ergab eine weltweite gepoolte Prävalenz von Long-COVID von 43 % (95 % CI: 39–46 %). Eine aktualisierte Meta-Analyse von 2025, die 144 Studien umfasste, schätzte die globale gepoolte Prävalenz auf 36 % (95 %

CI: 33–40 %). Regionale Unterschiede wurden festgestellt: Asien 35 %, Europa 39 %, Nordamerika 30 % und Südamerika 51 % (Hou et al., 2025).

Hospitalisierte Patienten mit einer Sars-COV-2 Infektion zeigten eine höhere Inzidenz als Patienten ohne Hospitalisierung (Chen et al., 2022). Frauen waren häufiger betroffen als Männer (Perumal et al., 2023, Chen et al., 2022).

Häufige Symptome von Long-COVID sind Fatigue, Kurzatmigkeit und kognitive Einschränkungen (WHO, 2022b). Zudem werden einige neurologische Symptome im Zusammenhang mit Long-COVID diskutiert.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 36 Studien mit insgesamt 9.944 Patienten identifizierte folgende häufige neurologische Symptome bei Long-COVID: Fatigue (52,8%), Kognitive Störungen (35,4%), Parästhesien (33,3%), Schlafstörungen (32,9%), Muskuloskelettale Schmerzen (27,8%), Schwindel (26,4%, Dysnosmia (17,7%), Dysgeusia (16,5%). Die Symptome traten überwiegend innerhalb der ersten sechs Monate nach Krankheitsbeginn auf (Pinzon et al., 2022).

Ziel dieser Arbeit ist es neu auftretende und persistierende neurologische Manifestationen 3 Monate nach der Sars-CoV-2 Infektion, entsprechend der Diagnosekriterien der WHO, standarisiert zu untersuchen, um sich der Prävalenz neurologischer Langzeitfolgen anzunähern.

1.2 COVID-19 und neurologische Affektionen – Einordnung in die Studienlage

Bereits in den frühen Stadien der Pandemie wurden Fälle von COVID-19 beschrieben, die sich nicht mit den typischen respiratorischen Symptomen darstellten, sondern primär neurologisch auffällig wurden. Mao et al. (2020) beschrieben zwei Patient/-innen, die sich mit plötzlich einsetzender Hemiplegie vorstellten, jedoch ohne Vorliegen von respiratorischen Symptomen. Leonardi et al. (2020) berichteten von 6 Patient/-innen deren erstes und einziges Symptom der Virusinfektion eine Enzephalitis war. Ebenso wurden Krämpfe als mögliche Frühkomplikation einer COVID-19 beschrieben (Ashraf and Sajed, 2020).

Dies betont die Relevanz der Aufklärung hinsichtlich der Inzidenz neurologischer Affektionen bei COVID-19-Erkrankten, um eine richtige Diagnosestellung zu beschleunigen und möglichen Komplikationen bereits in der Frühphase vorbeugen zu können.

Das Auftreten von Schlaganfällen im Rahmen von COVID-19 machte die These populär, dass sich Sars-CoV-2 möglicherweise direkt auf das vaskuläre System auswirke (Guadarrama-Ortiz et al., 2020, Iba et al., 2020) und rückte zunächst zentrale neurologische Komplikationen in den Vordergrund der Forschung.

Auch in der Studie von Mao et al. (2020) schienen zentrale Manifestationen mit 24,8% zunächst weitaus häufiger als periphere Symptome mit 8,9% vertreten zu sein. Die häufigsten zentralen Symptome waren dabei Schwindel, Kopfschmerzen und beeinträchtigtes Bewusstsein (Mao et al., 2020).

Jedoch wurde schnell deutlich, dass auch periphere Komplikationen eine bedeutende Rolle spielen, so wurde der Verlust von Geruchsempfinden, auch ohne das Vorliegen einer nasalen Obstruktion, als ein charakteristisches Frühsymptom der Erkrankung diskutiert (Lechien et al., 2020). Zeitweise spiegelte sich diese Erkenntnis auch im Konsens des RKIs wider, welches einen „neu aufgetretene[n] Geruchs- oder Geschmacksverlust“ zunächst zu den Diagnosekriterien für COVID-19 zählte (Robert Koch-Institut, 2020).

Ebenso wurde das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) als Komplikation, oder sogar Manifestation einer Sars-CoV-2 Infektion zunehmend in Reviews thematisiert (Whittaker et al., 2020a, Taga and Lauria, 2022, Guadarrama-Ortiz et al., 2020). Das Guillain-Barré-Syndrom ist definiert als eine akut einsetzende, immunvermittelte Polyradikuloneuropathie, die klinisch durch rasch progrediente, meist symmetrische Paresen, sowie Areflexie charakterisiert ist und häufig nach vorangegangenen Infektionen auftritt (Willison et al., 2016). Pathophysiologisch liegt eine fehlgeleitete Autoimmunreaktion gegen periphere Nervenstrukturen zugrunde, die vermutlich über Mechanismen der molekularen Mimikry vermittelt wird und sowohl demyelinisierende als auch axonale Schädigungsmuster hervorrufen kann (Willison et al., 2016). Zu einer der relevantesten Komplikationen des GBS zählt das respiratorische Versagen, welches aus einer progredienten Schwäche der Atemmuskulatur resultiert und von dem c.a. 20-30% der GBS Patient/-innen betroffen sind (Willison et al., 2016).

Die oben genannten Autor/-innen stützen ihre Annahme hauptsächlich auf Case-Reports und Fallserien, sowie eine Querschnittsstudie. Welche Rolle COVID-19 bei der Ätiologie der GBS-Fälle zukam ist noch nicht abschließend geklärt. Taga and Lauria (2022) beschrieben in ihrem Review akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathien der axonalen Variante, als häufigste Form des GBS im Rahmen von COVID-19. Bei 19,4% der COVID-19 Fälle mit GBS kam es in den von Taga und Lauria zitierten Studien zur autonomen Dysfunktion. 32,1% der Patient/-innen entwickelten ein respiratorisches

Versagen, welches mit neuromuskulärer Schwäche assoziiert wurde und 21,7% benötigten eine invasive Beatmung. Dies macht deutlich, dass sich neurologische Affektionen im Rahmen von COVID-19 in einem erheblichen Maße auf den Krankheitsverlauf auswirken können, nicht zuletzt in der akuten Phase. Eine frühe Diagnose und Behandlung durch ein verbessertes Bewusstsein dieser Komplikationen könnte zukünftig Hospitalisierungszeiten verkürzen und das *Outcome* der Patienten verbessern.

Neben den akuten Symptomen und auch Todesfällen, die durch COVID-19 zu verzeichnen sind, gilt die Sorge ebenso den langfristigen Auswirkungen auf die Überlebenden. Studien zu „Long-COVID“ berichteten bereits über persistierende Symptome, wie Fatigue, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen und eine verminderte Belastbarkeit durch Dyspnoe, die auch junge Patient/-innen mit milden Verläufen in nicht unerheblichem Maße betreffen können (Blomberg et al., 2021).

Bis zum Beginn der Datenerhebung dieser Studie, existierte keine standardisierte Methodik zur systematischen Erfassung neurologischer Auffälligkeiten im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen. Zudem erschwerte die diagnostische Heterogenität eine belastbare Einschätzung der tatsächlichen Prävalenz und birgte das Risiko sowohl einer Über- als auch einer Unterschätzung entsprechender Symptome.

Frühe Untersuchungen aus Wuhan berichteten über das Auftreten neurologischer Komplikationen bei mehr als 36 % der hospitalisierten COVID-19-Patient/-innen, wobei 24,8 % zentrale und 8,9 % periphere Manifestationen zeigten (Mao et al., 2020). In einem systematischen Review bezifferten Taga und Lauria die Prävalenz peripherer neurologischer Syndrome im Rahmen von COVID-19 mit Werten zwischen 1,3 % und 9,5 %. Dabei bezogen sich die Autoren auf hospitalisierte und nicht hospitalisierte Patienten mit weniger schweren Verläufen (Taga und Lauria, 2022).

Jedoch ist die Aussagekraft dieser Daten durch mehrere methodische Limitationen eingeschränkt. So wurden neurologische Diagnosen häufig nicht durch Fachneurologen bestätigt, und in zahlreichen Fällen fehlten weiterführende Untersuchungen wie Liquoranalysen, elektrophysiologische Verfahren oder neuropathologische Befunde. Darüber hinaus inkludierten viele Studien auch Patient/-innen mit vorbestehenden neurologischen Grunderkrankungen, was die direkte Rückführung neu auftretender Symptome zur SARS-CoV-2-Infektion erheblich erschwert.

Versuche, die Gesamtprävalenz subjektiver neurologischer Symptome zu erfassen, zeigten teils deutlich höhere Werte: In einer Untersuchung von Liguori et al. (2020) berichteten über 90 % der COVID-19-Patienten mindestens ein subjektiv empfundenes neurologisches

Symptom. Es bleibt jedoch zu mutmaßen, inwieweit die berichteten Beschwerden spezifisch im Kontext der Infektion zu interpretieren sind.

Diese Aspekte verdeutlichen die Notwendigkeit weiterer Forschung zur Prävalenz sowie zur differenzierten Charakterisierung peripher neurologischer Manifestationen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2. Ziel der im Frühjahr 2020 initiierten PROGNOSE-Studie sollte es sein, mittels methodisch standardisiertem und diagnostisch belastbarem *Design*, valide Aussagen zu Prävalenz und Charakteristik peripherer Manifestationen von COVID-19 zu ermöglichen.

Seit Beginn der PROGNOSE-Studie wurden einige weitere Arbeiten zur Prävalenz von PNS-Auffälligkeiten bei COVID-19 publiziert, welche diese bereits deutlich standarisierter erfassten. Wie im Verlauf dargestellt wird, schätzen aktuellere Studien die Prävalenz neurologischer Manifestationen höher ein als zu Beginn der Pandemie. Diese und weitere Studien, die nach Beginn der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie entstanden sind, werden im Kapitel „Diskussion: Prävalenzen und Charakteristika der Pathologien des peripheren Nervensystems im Verlauf von drei Monaten“ beleuchtet.

Die Implementierung der Elektroneurographie als weitgehend objektivierbare, bereits in vielen Kliniken etablierte neurophysiologische Untersuchungstechnik soll im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie einen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit leisten. Durch den gezielten Einsatz solcher Verfahren kann nicht nur die Erfassung von PNS-Schädigungen optimiert, sondern auch deren klinische Relevanz besser eingeordnet werden.

Eine präzisere Beschreibung potenzieller neurologischer Spätfolgen könnte darüber hinaus einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismen liefern und somit eine Grundlage für zukünftige therapeutische Ansätze schaffen.

Dies ist besonders relevant, da einige Studien herausarbeiteten, dass COVID-19 potenziell mit langfristigen neurologischen Defiziten assoziiert sein kann, welche einen maßgeblichen Einfluss auf das tägliche Leben der Patientinnen und Patienten haben können (Maguire et al., 2025, Oaklander et al., 2022, Donadio et al., 2025, Sherif et al., 2023).

Für die klinische Praxis ist zudem die Sensibilisierung behandelnder Ärztinnen und Ärzte von zentraler Bedeutung. Eine fundierte Aufklärung über Häufigkeit, Verlauf und Risikofaktoren neurologischer Komplikationen ist essenziell, um das tatsächliche Gefährdungspotenzial einer COVID-19-Erkrankung realistisch einschätzen und Patient/-innen entsprechend aufklären sowie versorgen zu können.

Whittaker et al. (2020a) verwies bereits früh auf die Möglichkeit, das Bestehen neurologischer Manifestationen als Prädiktor für eine klinische Verschlechterung COVID-19 erkrankter Patient/-innen zu nutzen. Dies ist vor allem nützlich, da Mao et al. (2020) herausarbeitete, dass sich neurologische Affektionen meist in den frühen Stadien der Krankheit manifestieren und mit einem schlechteren Outcome korrelieren.
Ein weiterer Aspekt dieser Studie wird darin liegen zu untersuchen, inwieweit die EPU des PNS als Prognose-Tool geeignet ist, um Patient/-innen mit einem hohen Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome bereits in der frühen Phase der Erkrankung zu identifizieren und gegebenenfalls entsprechenden Maßnahmen und Therapieansätzen zuführen zu können. Bislang hat sich keine spezifische Therapie neurologischer Manifestationen bei COVID-19 etablieren können. Jedoch könnte die frühe Risikostratifizierung der erste Schritt sein, ein schlechtes neurologisches Outcome zukünftig zu verhindern.

1.3 Ziele dieser Arbeit

Zielsetzung der Arbeit ist es

- die Prävalenzen und Charakteristika peripherer (sub-)klinischer Nervenaffektionen bei hospitalisierten Patienten im Verlauf über drei Monate zu ermitteln und Aussagen über die Reversibilität dieser Auffälligkeiten machen zu können
    - Dazu werden Auffälligkeiten der Baseline-Untersuchung während des stationären Aufenthaltes beschrieben und interpretiert und anschließend mit Auffälligkeiten im 3-Monats-Follow-Up verglichen

- die prognostische Aussagekraft der Elektroneurographie im Hinblick auf das klinische Outcome nach drei Monaten zu beurteilen
    - Dafür sollen mittels statistischer Methoden Zusammenhänge zwischen den Befunden in der elektroneurographischen Untersuchung und der Expanded Disability Status Scale (EDSS) als Score für das klinische Outcome analysiert werden

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der PROGNOSE-Studie handelte es sich um eine klinische, prospektive, monozentrische Studie. Die eingeschlossenen Patient/-innen hatten ihren initialen stationären Aufenthalt im Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen dem 20.05.2020 und 28.03.2022. Die Leitung der Studie oblag Prof. Dr. med Philipp Albrecht und Dr. med. Stefan Jun Groiß der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ziel der Studie war die Erfassung neurologischer und neuropsychologischer Affektionen bei hospitalisierten Patient/-innen im Rahmen von COVID-19 im Zeitraum von 12 Monaten. Der Fokus der Studie lag mehr auf der deskriptiven Datenerhebung als auf konfirmatorischer Analyse.

Die Studie setzte sich aus verschiedenen Anteilen zusammen, welche nicht alle für die Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit relevant sind. So wurde bei vollumfänglicher Teilnahme der Proband/-innen folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Körperliche neurologische Untersuchung
- Erhebung klinischer Scores:
    - *Richmond Agitation-Sedation-Scale*
    - *Confusion Assessment Method* für Intensivstationen
    - 4-AT-Test
    - *Modified Rankin Scale* (MRS)
    - *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)
    - *INCAT Disability Scale*
    - *WHO clinical progression scale*
    - Barthel-Index
    - Frühreha-Index
- Erhebung neuropsychologischer Tests:
    - *Montreal Cognitive Assessment-Test* (MOCA)
    - *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT)
- Beantwortung verschiedener Fragebögen:
    - *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version* (EQ-5D5L)
    - *Fatigue scale for motor and cognitive function*s (FSMC)
    - *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)
    - *Short form-36 health survey* (SF-36)

- Blinkreflex (BR)
- Elektroneurographie (ENG)
- Sensibel evozierte Potenziale (SEP)
- Motorisch evozierte Potenziale (MEP)

Die Teilnahme an der Längsschnittstudie umfasste die Untersuchung zum Zeitpunkt der Hospitalisierung und drei Folgeuntersuchungen im Abstand von drei, neun und zwölf Monaten nach der Entlassung. Zu den *Follow-Up*-Untersuchungen wurde das Studiendesign noch um folgende Anteile ergänzt:

- *Boston Naming Test* (Kurzversion)
- *Subtest Alertness* der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)
- *Trail Making Test A* (TMT-A)
- *Trail Making Test B* (TMT-B)
- *Rey Osterreith Complex Figure Test* (ROCF; *copy & recall*)
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
- Zahlenspanne der WMS-R vorwärts
- Zahlenspanne der WMS-R rückwärts
- *Benton Judgment of Line Orientation Test* (BJOLT; short version)
- *Stroop Color-Word Interference Test* (SCWT)
- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT; formal-lexikalisch, semantisch und semantischer Kategorienwechsel)
- Subtest Auditives Sprachverständnis der Aphasie Checkliste
- *Delis-Kaplan Executive Function System Tower Test*

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Ergebnisse basieren auf den Analysen der *Baseline*-Untersuchung und ersten *Follow-Up*-Untersuchung, 3 Monate nach dem initialen stationären Aufenthalt, welche von Mai 2020 bis März 2022 durchgeführt wurden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf den peripheren Nervenaffektionen im Zeitraum von drei Monaten nach der ersten Messung und auf der Elektroneurographie des PNS als apparatives Diagnostiktool. Die Ergebnisse der EPU des ZNS und der neuropsychologischen Untersuchung, sowie die Daten zu den Untersuchungen nach neun und zwölf Monaten, sind

Teil weiterer Promotionsarbeiten, sowie *Paper*, welche auf der PROGNOSE-Studie basieren.

Die Charakterisierung der ZNS-, PNS- und neuropsychologischen Affektionen zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung wurden in dem bereits 2023 publizierten *Paper* „*Neurological affections in moderate to severe COVID-19: Prevalence and prognostic value based on objective assessments*“ (Balloff et al., 2023a) thematisiert. Teil der Analysen war zudem die Untersuchung der EPU-Daten hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft bezüglich der Mortalität. In den Analysen konnte zum einen gezeigt werden, dass bei COVID-19 Patient/-innen mit moderatem oder schweren Verlauf häufig PNS (66%) und ZNS-Affektionen (33%), sowie neuropsychologische Auffälligkeiten nachgewiesen werden können (63%) (Balloff et al., 2023b). Zum anderen ergab die logistische Regression, dass eine Pathologie in somatosensorisch evozierten Potentialen einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellt (Balloff et al., 2023b).

Darüber hinaus befassten sich einige weitere Dissertationsarbeiten mit den Daten der Studie. Ein besonderer Fokus lag dabei auf dem Vergleich zwischen Patient/-innen mit auffälliger und unauffälliger EPU in der *Baseline*-Untersuchung im Hinblick auf das neurologische *Outcome*. Ziel war es, potenzielle Zusammenhänge zwischen initialen neurophysiologischen Auffälligkeiten und längerfristigen neurologischen und neuropsychologischen Verläufen beziehungsweise dem Überleben aufzuzeigen.

Die Promotionsarbeit von Isabel Slink befasst sich mit der Prävalenz und detaillierteren Charakterisierung peripherer Nervenaffektionen zum Zeitpunkt der Hospitalisierung, sowie mit der Prädiktion des unmittelbaren klinischen Outcomes in der Akutphase (Überleben vs. Tod), basierend auf den EPU Daten, die das periphere Nervensystem adressieren (ENG, PNS Anteil des BR).

Die elektrophysiologische Datengrundlage zur Abbildung des ZNS bildeten der ZNS Anteil des BR, SEP und MEP. Die Prävalenz von ZNS-Affektionen und Prädiktion des unmittelbaren Outcomes nach der Hospitalisierungsphase basierend auf den zentralen EPU Daten diskutiert Patricia Bludau in ihrer Dissertation.

Lana Vetterkind untersuchte die Prävalenz kognitiver Auffälligkeiten in der Hospitalisierungsphase und die Relevanz der Affektionen des PNS und ZNS für den kognitiven Status.

Ann-Kathrin Telke analysierte die Prävalenz kognitiver Defizite 3 Monate nach der Hospitalisierungsphase und verglich Patient/-innen mit auffälliger und unauffälliger EPU in

der *Baseline*-Untersuchung im Hinblick auf Auffälligkeiten im MoCA und SDMT in der *Follow-Up*-Untersuchung nach 3 Monaten.

Mit der Prävalenz kognitiver Defizite neun und zwölf Monate nach der Hospitalisierungsphase (basierend auf MoCA und SDMT) und dem Vergleich der kognitiven Defizite von Patient/-innen mit auffälliger EPU und unauffälliger EPU in der *Baseline*-Untersuchung beschäftigte sich Carolina Bandlow.

Corinna Jansen nahm sich der Frage an, ob verschiedene Virusvarianten unterschiedliche Prävalenzen zentral-neurologischer Affektionen nach sich ziehen. Dabei bezog sie die Daten von SEP, MEP und BR in ihre Analysen mit ein.

In den folgenden Ausführungen werden nur die für die Fragestellung dieser Promotionarbeit relevanten Anteile der Studie berücksichtigt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine positive Viruslast im Polymerase-Chain-Reaction Test zum Zeitpunkt der ersten neurographischen Messung und COVID-19 Symptome bei Aufnahme, sowie ein Mindestalter von 18 Jahren und die direkte Einwilligungsfähigkeit oder das Einverständnis der direkten Angehörigen.
Als Ausschlusskriterium galt das Bestehen einer neurologischen Erkrankung, die sich auf die Nervenfunktion hätte auswirken können oder die neurographische Untersuchung beeinflusst hätte. Ebenso schieden Patienten aus, die direkte Kontraindikationen für eine Elektroneurographische Untersuchung vorzuweisen hatten, wie beispielsweise das Tragen eines Hirn- oder Herzschrittmachers. Die genauen Ein-und Ausschlusskriterien sind in der Abbildung 5 „Patientenrekrutierung“ in dem Kapitel „Patientenrekrutierung und Erhebung klinischer Daten“ zusammengefasst.

2.3 Neurologische Untersuchung

Die körperliche neurologische Untersuchung der Probanden erfolgte nach standarisiertem Verfahren (Manual, 2023).

- Hirnnerven
    - N. olfactorius: Geruchs- und Geschmacksanamnese
    - N. opticus: Einfache Visusprüfung und Pupillenreflex
    - N. oculomotorius, N. trochlearis, N. abducens: Finger-Folge-Versuch
    - N. trigeminus: Bestreichen der unterschiedlichen Gesichtsregionen zur Prüfung der Sensibilität und Palpation der Nervenaustrittspunkte (Foramen supraorbitale, Foramen infraorbitale und Foramen mentale)
    - N. facialis: Prüfung der Motorik der mimischen Gesichtsmuskulatur (Wangen aufblasen, Stirn runzeln, Zähne zeigen) und Geschmacksanamnese
    - N. vestibulocochlearis: orientierende Prüfung durch Aneinanderreiben der Finger vor dem äußeren Gehörgang
    - N. glossopharyngeus und N. vagus: Anamnese bezüglich Geschmacksstörungen, Uvula und Racheninspektion

    - N. accessorius: Kraftgrade des M. trapezius und M. sternocleidomastoideus
    - N. hypoglossus: Zungenmotilität

- Kleinhirn
    - Finger-Nase-Versuch
    - Finger-Finger-Versuch
    - Diadochokinese
    - Knie-Hacke-Versuch
- Motorik
    - Armhalteversuch
    - Beinhalteversuch
    - Kraftgrade nach Jander im Ellenbogengelenk, Hüftgelenk, Kniegelenk und Oberen Sprunggelenk (jeweils Extension und Flexion)
- Reflexe
    - Bizepssehnenreflex
    - Trizepssehnenreflex
    - Patellarsehnenreflex
    - Achillessehnenreflex
    - Babinski-Zeichen
- Sensibilität
    - Berührungsempfinden durch zeitgleiches Bestreichen der rechten und linken Körperhälfte

Um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu erzielen, wurden diese in die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS-Skala) überführt. Dabei handelt es sich um ein Punktesystem, welches primär zur Evaluation des klinischen Zustandes von Multiple Sklerose Patient/-innen verwendet wird und dazu funktionelle Systeme (FS) zueinander in Beziehung setzt, um den Grad der funktionellen Einschränkung als Punktwert auszudrücken. Die funktionellen Systeme umfassen:

- Pyramidale Funktionen
- Cerebelläre Funktionen
- Hirnstammfunktionen
- Sensorische Funktionen
- Darm- und Blasenfunktionen
- Visuelle Funktionen
- Cerebrale oder Mentale Funktionen
- Andere Funktionen

Für jedes System können null bis maximal fünf oder sechs Punkte vergeben werden. Für das System „Andere Funktionen“ gibt es maximal einen Punkt. Dabei entsprechen null Punkte dem Normalzustand, während fünf beziehungsweise sechs Punkte mit dem Verlust einer Funktion gleichzusetzen ist (Kurtzke, 1983).
Zur Berechnung des Punkt-Wertes wurde der online EDSS-Rechner (Granatov, 2014) verwendet. Für jede körperliche Untersuchung errechnet sich ein Punktwert von null bis zehn. Die Interpretation dieser Punktwerte kann Tabelle 1 entnommen werden:

Score	Beschreibung
0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen FS, im FS Cerebral ist Grad 1 akzeptabel)
1.0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (außer Grad 1 in FS Cerebral)
1.5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS
2	Minimale Behinderung in einem FS
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS
3	Moderate Behinderung in einem FS, oder milde Behinderung in drei oder vier FS, trotzdem vollständig gehfähig
3.5	Vollständig gehfähig, aber mit moderater Behinderung in einem FS und einem oder zwei FS Grad 2 oder zwei FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2
4	Vollständig gehfähig ohne Hilfe, bis zu 12 Stunden am Tag selbstständig trotz relativ starker Behinderung, bestehend aus Grad 4 in einem FS, oder Kombinationen aus niedrigeren Graden, die die Grenzen der vorherigen Stufen überschreiten. Fähig ohne Hilfe oder Pause etwa 500 Meter zu gehen
4.5	Vollständig gehfähig ohne Hilfe, die meiste Zeit des Tages auf den Beinen, fähig einen ganzen Tag zu arbeiten, kann ansonsten in der vollen Aktivität eingeschränkt sein oder minimale Hilfe benötigen, charakterisiert durch relativ schwere Behinderung, gewöhnlich bestehend aus einem FS Grad 4 oder Kombinationen aus niedrigeren Graden, die die Grenzen der vorherigen Stufen überschreiten. Fähig ohne Hilfe oder Pause etwa 300 Meter zu gehen
5	Ohne Hilfe oder Pause etwa 200 Meter gehfähig. Behinderung schwer genug, um die volle tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z.B. Vollzeit zu arbeiten ohne spezielle Vorkehrungen). Übliche FS Äquivalente sind ein Grad 5 in einem System und Grad 0 oder 1 in den übrigen Systemen, oder Kombinationen aus niedrigeren Graden, die die von Stufe 4 überschreiten
5.5	Ohne Hilfe oder Pause etwa 100 Meter gehfähig. Behinderung schwer genug, um die volle tägliche Aktivität auszuschließen
6	Intermittierende oder konstante unilaterale Assistenz (Stöcke, Krücken oder Gehstützen) erforderlich um etwa 20 Meter ohne Pause zu gehen
6.5	Konstante bilaterale Assistenz (Stöcke, Krücken oder Gehstützen) erforderlich um etwa 20 Meter ohne Pause zu gehen
7	Unfähig mehr als 5 Meter zu gehen, auch mit Unterstützung, maßgeblich an den Rollstuhl gebunden, rollt selbst im Standardrollstuhl und kann sich selbst hineintransferieren, ist etwa 12 Stunden am Tag mit dem Rollstuhl unterwegs
7.5	Unfähig mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl angewiesen, kann Hilfe beim Transfer benötigen, rollt selbst aber kann das keinen vollen Tag in einem Standardrollstuhl fortsetzen. Braucht eventuell einen motorisierten Rollstuhl
8	Grundlegend an das Bett, einen Stuhl, oder einen Rollator gebunden, aber kann die meiste Zeit des Tages selbst aus dem Bett, viele Selbstversorgungsfunktionen wurden beibehalten, generell können die Arme effektiv genutzt werden
8.5	Den Großteil des Tages grundlegend an auf das Bett beschränkt, die Arme können effektiv genutzt werden, behält einige Selbstversorgungsfunktionen bei
9	Hilfloser bettlägeriger Patient, kann kommunizieren und essen
9.5	Total hilfloser bettlägeriger Patient, nicht fähig effektiv zu kommunizieren oder zu essen/ zu schlucken
10	Tod infolge Multiple Sklerose

Tabelle 1: EDSS modifiziert nach Kurtzke 1983

Primär wurde der EDSS zur systematischen Erfassung und Operationalisierung der körperlichen Behinderung bei Multiple Sklerose, als Erkrankung des ZNS entwickelt (Kurtzke, 1983). Um das PNS im Rahmen des Schwerpunktes dieser Arbeit spezifischer abbilden zu können wurde auch der *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) arm* und *leg disability score* erhoben. Dieser dient der Erfassung funktioneller Einschränkungen der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und zeichnet sich durch die Fokussierung auf Extremitäten bezogene Symptome, wie Gehfähigkeit und manuelle Geschicklichkeit aus und wird damit vorwiegend zur Beurteilung peripherer Neuropathien genutzt (Breiner et al., 2014).
Der Grad der funktionellen Beeinträchtigung wird in einen Punktwert von null bis fünf überführt, wobei höhere Punktwerte mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten einhergehen (vgl. Tabelle 2 und 3) (PolyNeuroExchange, 2025).

INCAT arm disability score	Beschreibung
0	Keine Einschränkung der oberen Extremität
1	Symptome in einem oder beiden Armen, ohne dass Funktionen, wie Knöpfe oder Reißverschlüsse schließen, Haare waschen oder bürsten, Messer und Gabel verwenden, mit kleinen Münzen hantieren beeinträchtigt ist
2	Symptome in einem oder beiden Armen, die die zuvor genannten Funktionen beeinträchtigen, aber nicht verhindern
3	Symptome in einem oder beiden Armen, die ein oder zwei der zuvor genannten Funktionen verhindern
4	Symptome in einem oder beiden Armen, die drei oder alle der zuvor genannten Funktionen verhindern, jedoch sind andere zielgerichtete Bewegungen sind möglich
5	Unfähig einen Arm für eine zielgerichtete Bewegung zu nutzen

Tabelle 2: INCAT arm disability score, modifiziert und übersetzt nach PolyNeuroExchange (2025)

INCAT leg disability score	Beschreibung
0	Gehen nicht beeinträchtigt
1	Gehen beeinträchtigt, aber läuft unabhängig im Freien
2	Verwendet eine unilaterale Gehhilfe (z.B. Gehstock) um sich draußen fortzubewegen
3	Verwendet eine bilaterale Gehhilfe (zB. Rollator) um sich draußen fortzubewegen
4	Verwendet normalerweise einen Rollstuhl um sich auswärts fortzubewegen, kann stehen und wenige Schritte mit Hilfe gehen
5	Auf den Rollstuhl angewiesen, kann nicht stehen oder wenige Schritte mit Hilfe gehen

Tabelle 3: INCAT leg disability score, modifiziert und übersetzt nach PolyNeuroExchange (2025)

Da der EDSS primär für zentrale demyelinisierende Erkrankungen entwickelt wurde, ist er entsprechend nicht für die Abbildung peripherer Neuropathien validiert. Dadurch, dass der EDSS jedoch eine Breite an funktionellen Systemen erfasst, ermöglichte dies im Rahmen dieser Studie im Vergleich zum INCAT-Score eine differenziertere Erfassung multipler funktioneller neurologischer Systeme, sowie eine feinere Abstufung klinischer Veränderungen.
Daher wurde der EDSS als primärer klinischer Endpunkt in den weiteren Analysen verwendet. Der INCAT diente im Rahmen der Datenanalyse zur Beschreibung der *Basline*-Charakteristika der Studienpopulation. Eine ausführliche Diskussion dieser methodischen Maßnahme erfolgt im Kapitel 4.4.1. „Korrelation der EPU des PNS und der klinischen Untersuchung“.

Ein weiterer Score zur klinischen Beurteilung und zur Abstrahierung der Untersuchung der Proband/-innen war die MRS.

MRS	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen: Fähig übliche Aktivitäten und Pflichten auszuführen
2	Leichte Beeinträchtigung: unfähig alle Aktivitäten auszuführen, aber fähig sich selbst ohne Inanspruchnahme äußerer Hilfe zu versorgen
3	Moderate Beeinträchtigung: benötigt Hilfe, aber ist fähig selbstständig zu Laufen
4	Moderat schwere Beeinträchtigung: nicht fähig zu Laufen ohne Unterstützung und nicht fähig den eigenen körperlichen Bedürfnissen ohne Unterstützung nachzukommen
5	Schwere Beeinträchtigung: bettlägerig, inkontinent und konstant auf pflegerische Hilfe und Aufmerksamkeit angewiesen

Tabelle 4: MRS modifiziert nach van Swieten et al. (1988)

2.4 Elektroneurographie

2.4.1 Verwendung und Aussagekraft in der Klinik

Die Elektroneurographie stellt ein etabliertes Verfahren zur Evaluation der Funktionsfähigkeit peripherer Nerven dar. In der klinischen Praxis findet die Untersuchung unter anderem Anwendung bei der Diagnostik von Nervenkompressionssyndromen, traumatisch bedingten Nervenschädigungen und Polyneuropathien (Bischoff, 2016). Insbesondere bei Polyneuropathien erlaubt dieses Vorgehen die Unterscheidung zwischen Nervenschädigungen mit Wurzelbeteiligung (Radikulopathien) und solchen die einen gesamten Nervenplexus betreffen (Plexopathien), sowie deren Einordnung in ein entsprechendes pathophysiologisches Störungsmuster (Stöhr, 2005). Dabei werden demyelinisierende, axonale und kombinierte Formen unterschieden (Stöhr, 2005).

Zentral bei der Beurteilung sind dabei die Nervenleitgeschwindigkeit, Amplitude, Dauer und Form der abgeleiteten Antwortpotenziale (Stöhr, 2002). Zu beachten ist, dass sich die Nervenleitgeschwindigkeit nur auf die am schnellsten leitenden Axone eines Nervens bezieht (Bischoff, 2016).

Eine Degeneration motorischer oder sensibler Axone äußert sich in einer Reduktion der Amplituden motorischer und sensibler Antwortpotenziale, wobei das Ausmaß der Amplitudenminderung mit dem Schweregrad der Schädigung und somit mit der Anzahl der

betroffenen Nervenfasern korreliert (Stöhr, 2005). Demyelinisierende Prozesse hingegen äußern sich vorwiegend in einer verzögerten Latenz des Potenzials, und können auch mit einer temporalen Dispersion oder einem Leitungsblock einhergehen (Stöhr, 2002).

2.4.2 Untersuchungsablauf

Bei dem Neurographiegerät handelte es sich um ein Nihon Kohden Neuropack X1 (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) mit der Software Polaris (Nihon Kohden Corporation. (2019). *Polaris.one* (Version 4.0.4.0) [Computer-Software]. Tokyo, Japan.). Es wurden die Ag-AgCl Oberflächenableitelektroden (28x20mm, Ambu, Ballerup, Dänemark) verwendet. Die Untersuchung erfolgte am liegenden oder sitzenden Patienten und während der Durchführung wurde darauf geachtet, dass die Raumtemperatur weitgehend konstant war.
Mittels konventioneller Neurographie wurde bei den Studienteilnehmern die maximalen Nervenleitgeschwindigkeiten und Amplituden der folgenden Nerven auf einer Seite gemessen:

- N. tibialis motorisch, mit F-Welle
- N. suralis, sensibel (antidrom)
- N. ulnaris motorisch mit F-Welle und sensibel (orthodrom)

Weiterhin wurde der Blinkreflex durchgeführt.
Nachfolgend werden die durchgeführten Untersuchungen genauer erläutert.

2.4.3 Blinkreflex

Der Blinkreflex, auch Orbicularis-oculi-Reflex genannt, stellt einen physiologischen Hirnstammreflex dar. Bei elektrischer Stimulation des N. supraorbitalis, einem Ast des N. trigeminus, im Foramen supraorbitale kann ein Muskelsummenaktionspotenzial des M. orbicularis oculi über den N.facialis ausgelöst werden. Die Untersuchung überprüft somit den afferenten Schenkel, des N. trigeminus, die Umschaltung des Reflexbogens im Hirnstamm und den efferenten Schenkel, der durch den N. facialis repräsentiert wird (Bischoff, 2016, Stöhr, 2005).
Mit dem Lidschluss einhergehend lassen sich zwei Antworten ableiten. Eine ipsilaterale Frühantwort (R1) und eine bilaterale Spätantwort (R2) (Stöhr, 2005).

Hinweis auf eine Schädigung dieses Reflexbogens sind eine fehlende Reizantwort, verzögerte Latenz der R1 oder R2 Antwort (siehe Normwerte), sowie Seitendifferenzen (Kimura, 1975).
Die Untersuchung erfolgte nach dem standarisierten etablierten Vorgehen und fand am liegenden oder sitzenden Patienten mit geschlossenen Augen statt. Zur Stimulation und Ableitung des Potentials wurden Oberflächenelektroden verwendet. Die aktive Elektrode wurde dabei am lateralen Rand des M. orbicularis oculi befestigt, die Referenzelektrode seitlich am Nasenrücken. Die Erdungselektrode befand sich am Handrücken.
Die Stimulation des N. orbicularis oculi erfolgte mit der Kathode über dem Foramen supraorbitale auf einer Seite, während die Reflexantwort zeitgleich auf beiden Seiten abgeleitet wurde.
Es wurde jeweils drei Mal pro Seite mit einer Reizintensität von 14 mA stimuliert, da bei dieser Reizstärke eine maximale Reflexamplitude zu erwarten ist. Die finale Latenz ergab sich aus der Mittelung der 3 Reizantworten.

2.4.4 Sensible Neurographie

Sensible Nervenaktionspotenziale werden direkt über dem Nerven abgeleitet. Es ist also keine motorische Endplatte zwischengeschaltet. Das hat zur Folge, dass man die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) direkt aus der Latenz und der Distanz zwischen Stimulationsort und Ableitungsort berechnen kann (Bischoff, 2016).
Der Nerv wurde mittels Serienstimulation gereizt. Mit der registrierten Spannungsänderung über dem Ableitungsort konnte computergestützt unter Hinzunahme der Distanz zwischen Stimulations- und Ableitungsort die NLG berechnet werden.
Zur Messung der sensiblen NLG kommen zwei Verfahren in Frage. Die orthodrome und die antidrome Ableitung. Bei orthodromer Ableitung, gewinnt man das Potenzial proximal vom Stimulationsort, also in der physiologischen Erregungsrichtung des sensiblen Nerven. Bei antidromer Ableitung erfolgt die Ableitung distal vom Stimulationsort. Man geht davon aus, dass sich die Auswahl des Verfahrens jedoch nicht auf die gemessene NLG auswirkt (Bischoff, 2016).
Die Stimulation und Ableitung des Potenzials erfolgte mit Oberflächenelektroden.
Durch langsame kontinuierliche Erhöhung der Stromstärke konnte die maximale, also gleichbleibend große Amplitude des Potenzials bestimmt werden. Häufig war eine

Stromstärke von 20 mA ausreichend, um ein maximales Antwortpotenzial ableiten zu können.

Die Erdung wurde am Unterarm des Patienten befestigt.

Folgende Nerven wurden gemessen:

- N. suralis (siehe Abb.1)
    - Stimulation des N. suralis an der Dorsalseite des Unterschenkels im unteren Drittel, lateral der Tendo calcanei mit 14 cm Abstand zur aktiven Ableitelektrode.
    - Die Ableitelektrode wurde an dem Unterrand des Malleolus lateralis im Innervationsgebiet des Nervens befestigt.
    - Die Referenzelektrode klebte am Phalanx distalis digiti minimi.
    - Die Ableitung erfolgte somit antidrom.

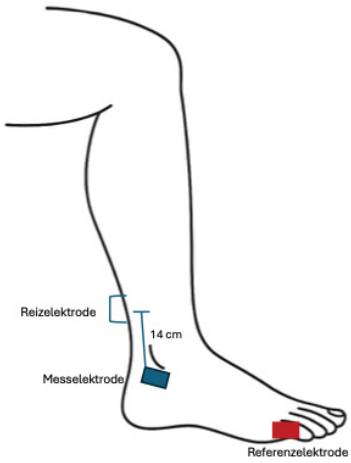


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Elektroneurographie des Nervus suralis

- N. ulnaris (siehe Abb.2)
    - Stimulation des N. ulnaris mittels Ringelektroden, welche am proximalen Interphalangealgelenk (positive Elektrode) und dem distalen Interphalangealgelenk (Referenzelektrode) des Digitus minimus platziert wurde.
    - Die Ableitelektroden wurden im Verlauf des Nervens an der ventralen Seite des Unterarms, proximal des Handgelenks, lateral der Sehne des M. palmaris longus befestigt.

- Die Referenzelektrode klebte mit einigen Zentimeter Abstand zur Ableitelektrode, proximal von dieser, in Verlaufsrichtung des Nervens.
- Die Ableitung erfolgte orthodrom.

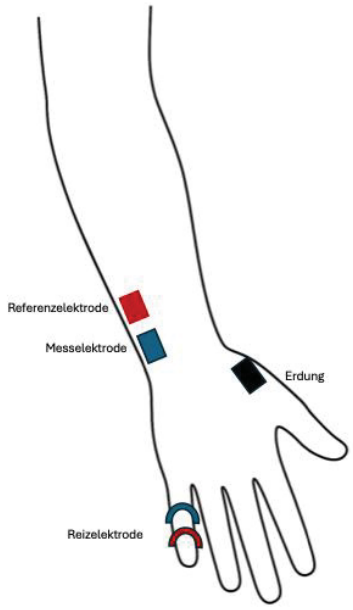


Abbildung 2: Schematische Darstellung der sensiblen Elektroneurographie des Nervus ulnaris

2.4.5 Motorische Neurographie

Bei der Neurographie motorischer Nerven, wird der entsprechende Nerv elektrisch stimuliert und das Muskelsummenaktionspotenzial wird über der Endplattenregion des Muskelbauches abgeleitet.

Die distale motorische Latenz, die man bei der Ableitung des Potenzials erhält, lässt jedoch keinen direkten Rückschluss auf die Nervenleitgeschwindigkeit zu, da sie die Zeit zur Ausbildung eines Aktionspotenzials, die neuromuskuläre Übertragungszeit und die intramuskuläre Erregungszeit miteinbezieht.

Um die reine motorische Nervenleitgeschwindigkeit fehlerfrei zu ermitteln, ist es daher notwendig den Nerven an zwei verschiedenen Stellen zu reizen und die Nervenleitgeschwindigkeit unter der Hinzunahme der Distanz zwischen den beiden Reizorten zu berechnen (Bischoff, 2016).

Die Stimulation und Ableitung der Antwortpotenziale erfolgte mittels Oberflächenelektroden.

Begonnen wurde mit einer Reizintensität von 20 mA. Die Stromstärke wurde in 20 mA Schritten erhöht, bis eine Amplitudenzunahme < 10% zu verzeichnen war und somit davon ausgegangen werden konnte, dass es sich um das maximale Potenzial handelte.
Die Erdung klebte auf einem der Unterarme des Patienten.
Folgende Nerven wurden gemessen:

- N. tibialis (siehe Abb. 3)
    - Stimulation des N. tibialis an folgenden zwei Punkten: distal kurz unter der Unterkante des Malleolus medialis und proximal in der Kniekehle.
    - Die Ableitung erfolgte vom M. abductor hallucis brevis (N. plantaris medialis).
    - Die Referenzelektrode klebte über dem Phalanx distalis der Großzehe.

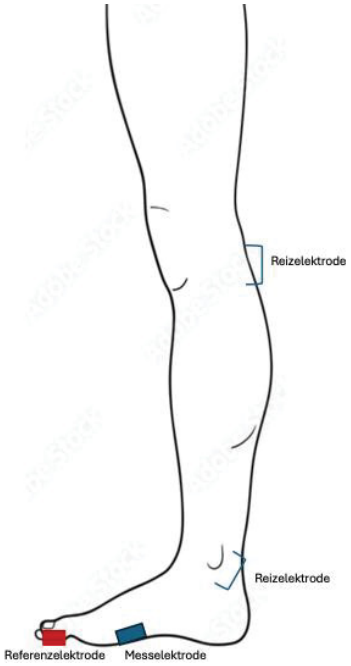


Abbildung 3: Schematische Darstellung der motorischen Elektroneurographie des Nervus tibialis

- N. ulnaris (siehe Abb. 4)
    - Stimulation des N. ulnaris an folgenden zwei Punkten: 7 cm proximal von der motorischen Ableitelektrode, proximal des Handgelenks, an der lateralen Seite der Sehne des M. palmaris longus und weiter proximal, an der posterioren Seite des Epicondylus medialis im Sulcus nervi ulnaris.
    - Die Ableitung erfolgte vom Muskelbauch des M. abductor digiti minimi.
    - Die Referenzelektrode klebte am Phalanx distalis digiti minimi.

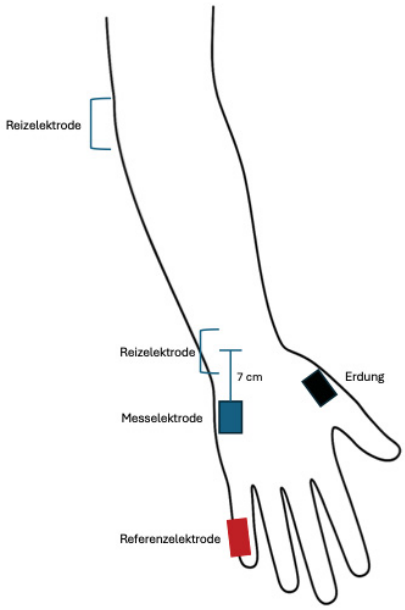


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektroneurographie des Nervus ulnaris

2.4.6 F-Wellen

F-Wellen geben Hinweise auf Schädigungen der proximalen Nervenabschnitte peripherer Nerven.

Die Stimulation eines motorischen oder gemischten Nervens evoziert eine orthodrom zum Zielmuskel gerichtete Potenzialwelle und eine antidrome Welle, die zum Rückenmark läuft. Dies führt zur Erregung motorischer Vorderhornzellen, welche wiederrum ein Aktionspotenzial generieren und zum Zielmuskel leiten. Das über dem Zielmuskel abgeleitete Potenzial tritt mit einer Verzögerung von 20-25 ms ein und wird als F-Antwort definiert (Stöhr, 2005).

Sind proximale Nervenabschnitte geschädigt, kann sich dies in einer Leitungsverzögerung und resultierender Latenzzunahme oder verminderten Persistenz der F-Wellen äußern (Stöhr, 2002).

Zur Ableitung der F-Wellen wurde die gleiche Anordnung der Reiz- und Ableitelektroden, wie bei der motorischen Neurographie übernommen. Jedoch wies dabei die Kathode der Reizelektrode, im Gegensatz zur direkten Elektroneurographie, nach proximal.

Die Nerven wurden zehnmal kurz hintereinander mit supramaximaler Reizstärke stimuliert. Anschließend wurden die Ergebnisse mit den entsprechenden Normwerten verglichen.

2.4.7 Normwerte

Affektionen des PNS wurden im Rahmen dieser Untersuchung über Abweichungen der Nervenleitgeschwindigkeit von den in Tabelle 5 und 6 dargestellten Referenzwerten definiert. Diese wurden durch die Bewertung repräsentativer, gesunder Kontrollen ermittelt, wobei *Cut-off* Werte von >2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollen festgelegt wurden.

Nerv	Distale Latenz (ms)	Amplitude (mV cMAP / µV sNAP)	Nervenleit-geschwindigkeit (m/s)	F-Wellen Latenz (ms)
Motorische Nerven				
Nervus tibialis	<5,8	>5	>40	<58
Nervus ulnaris	<3,4	>5	>45	<32
Sensorische Nerven				
Nervus suralis	-	>5	>40	-
Nervus ulnaris	-	>5	>45	-

Tabelle 5: Normwerte Elektrophysiologische Untersuchung peripherer Nerven

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

Tabelle 6: Normwerte: Blinkreflex

Im Rahmen der Analyse erfolgte eine Differenzierung zwischen axonalen und demyelinisierenden Läsionen. Axonale Schädigungen wurden durch eine Reduktion der Amplitude des zusammengesetzten Muskelaktionspotenzials (compound Muscle Action Potential, cMAP) bzw. des sensiblen Nervenaktionspotenzials (sensory Nerve Action Potential, sNAP) anhand der in Tabelle 3 dargestellten Normwerte definiert. Demyelinisierende Veränderungen wurden durch eine signifikante Verlangsamung der motorischen oder sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (motor/sensory Conduction Velocity, mCV/sCV), eine verlängerte distale motorische Latenz (distal motor Latency, dmL) oder eine verzögerte F-Wellen-Latenz bezogen auf die in Tabelle 5 dargestellten Normwerte identifiziert.

Darüber hinaus wurden auch pathologische Veränderungen im Blinkreflex (vgl. Tab. 6) als Hinweis auf eine PNS-Beteiligung gewertet. Eine Affektion wurde angenommen, wenn es

zu einer Verzögerung der R1-, ipsilateralen R2- (iR2) und kontralateralen R2-Komponenten (cR2) desselben Auges kam, oder wenn auf einem Auge eine Verlängerung von R1 und iR2 sowie auf dem kontralateralen Auge eine Verlängerung der cR2-Reaktion verglichen zu den in Tabelle 6 aufgeführten Normwerten nachweisbar war.

2.5 Statistische Auswertungsmethoden

Die statistische Analyse umfasste klinische und demografische Charakteristika von überlebenden und verstorbenen Patient/-innen sowie von Teilnehmenden der klinischen *Follow-Up*-Untersuchung und den Patient/-innen, die nur an der interviewbasierten Folgeuntersuchung partizipierten. Zur Auswertung kategorialer Variablen kam der exakte Fisher-Test zum Einsatz, während kontinuierliche Variablen mit nicht normalverteilter Ausprägung mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert wurden. Ein p-Wert von $< 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Berechnung der Prävalenzraten erfolgte mithilfe von Kreuztabellen. Dabei erfolgte die Ermittlung der Prävalenzen, welche sich auf das gesamte Studienkollektiv (einschließlich Teilnehmer/-innen mit unvollständigen Datensätzen) beziehen und solchen, die ausschließlich Patient/-innen mit vollständig durchgeführter jeweiliger Untersuchung berücksichtigten.

Die Beziehung zwischen den Auffälligkeiten in der initialen elektrophysiologischen Untersuchung und den klinischen Ergebnissen im *Follow-Up* wurde anhand von logistischen Firth-Regressionsmodellen mit den folgenden Ergebnissen als abhängige Variablen bewertet: FS-Score ≥ 1 der FS, die das PNS betreffen und EDSS ≥ 1. Als unabhängige Variable wurde zunächst die binäre Variable auffälliges versus unauffälliges Ergebnis in der EPU verwendet. Alle Analysen wurden unter Verwendung der Rohdaten der EPU als unabhängige Variable wiederholt.

Zur Reduktion potenzieller Störeinflüsse wurden die Regressionsanalysen zusätzlich nach Ausschluss der Patient/-innen wiederholt, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf der Intensivstation behandelt wurden.

Die Analysen wurden mit R Studio (Version 2021.09.1+372) durchgeführt.

2.6 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität mit dem Ethikvotum vom 13.05.2020 mit der Referenznummer 2020-979 positiv bewertet. Die Antragsteller waren Dr. med. Stefan Jun Groiß und Prof. Dr. med. Philipp Albrecht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung und Erhebung klinischer Daten

Von initial 2165 Sars-CoV-2 infizierten Patient/-innen, die im Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen Mai 2020 und März 2022 stationär behandelt wurden, konnten 184 in die *Baseline*-Untersuchung eingeschlossen werden, da sie alle Studienkriterien erfüllten. Die Ausschlusskriterien sind in Abb. 5 aufgeführt.

Nach 3 Monaten konnte bei 86 Patient/-innen eine *Follow-Up* Untersuchung stattfinden. 45 dieser Patient/-innen stellten sich erneut im ambulanten *Setting* vor und erhielten eine klinisch-neurologische Untersuchung. Zwei Patient/-innen nahmen an einer videobasierten Untersuchung teil, die insbesondere auf die Erfassung kognitiver Funktionen abzielte. Bei weiteren 39 Patient/-innen erfolgte die Erhebung neurologischer Symptome ausschließlich telefonisch (siehe Anhang 1: Symptom-Fragebogen zu den *Follow-Up* Untersuchungen). Die elektrophysiologische Untersuchung des peripheren Nervensystems konnte bei 29 der Patient/-innen sowohl zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung, als auch zum Zeitpunkt des *Follow-Up's* nach drei Monaten erhoben werden (vgl. Abb. 5).

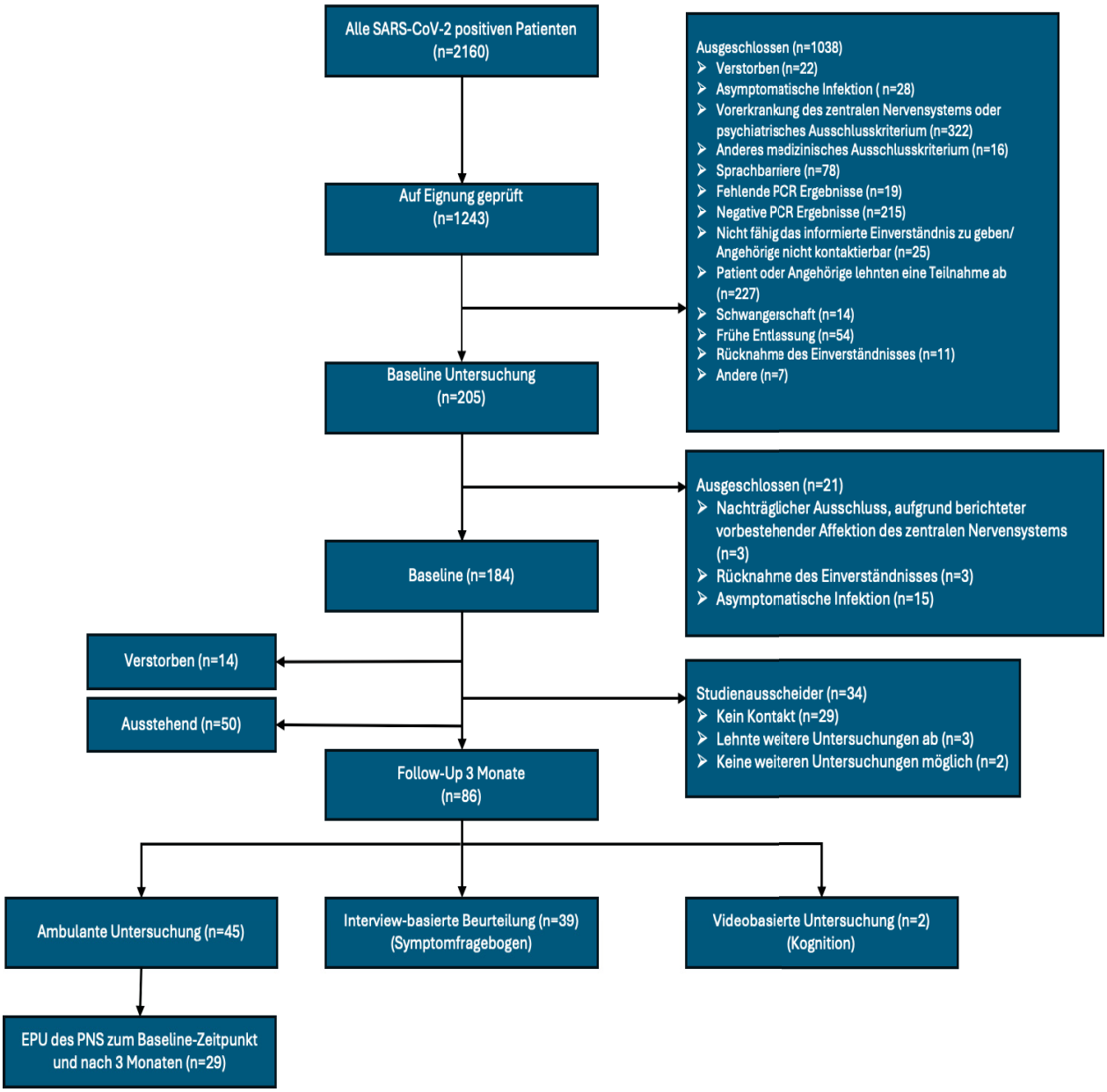


Abbildung 5: Patientenrekrutierung modifiziert nach Balloff et al. (2023a)

3.1.1 Angaben zu den Patient-/Innen

Demographische Angaben des untersuchten Patientenkollektives zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes wurden bereits in dem ersten aus dieser Studie resultierenden *Paper* „*Neurological affections in moderate to severe COVID-19: Prevalence and prognostic value based on objective assessments*“(Balloff et al., 2023a) veröffentlicht und sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Patient/-innen, die bereits während des stationären Aufenthaltes verstorben sind und somit aus den folgenden Untersuchungen ausschieden, wurden bezüglich des *Outcomes* separat betrachtet. Die genaue Charakterisierung der verstorbenen Personen obliegt einer anderen Arbeit, welche aus der PROGNOSE-Studie resultierte (siehe Kapitel Studiendesign).

Die Überlebenden waren im Median jünger als die verstorbenen Patient/-innen, hatten einen kürzeren stationären Aufenthalt und benötigten seltener eine Behandlung auf der Intensivstation (Balloff et al., 2023a). Zudem wiesen diese Patient/-innen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine geringere Schwere der Erkrankung auf und waren seltener auf eine Sauerstofftherapie angewiesen, was sich am medianen WHO-Score von vier ablesen ließ, und befanden sich seltener in komatösem Zustand (Balloff et al., 2023a). Für beide Gruppen wurde ein medianer EDSS-Wert von eins berechnet. Sowohl die Verstorbenen als auch die Überlebenden hatten demnach zum Zeitpunkt der klinischen *Baseline*-Untersuchung im Durchschnitt wenige Auffälligkeiten hinsichtlich neurologischer Funktionen. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus betrug der mediane Wert in der MRS der Überlebenden eins, es waren somit nur noch wenige Symptome vorhanden (vergleiche Tabelle 4: MRS modifiziert nach van Swieten et al. (1988)). Darüber hinaus diente die WHO clinical progression scale (siehe Anhang, Tab. 11), der Barthel-Index (siehe Anhang, Tab. 12) und der INCAT disability score (siehe Kapitel Material und Methoden, Tab. 2 und 3) zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung und der klinischen Beeinträchtigung der Patient/-innen. Der WHO und Barthel Score sollte an dieser Stelle nur zur Beschreibung des Patientenkollektivs dienen. Eine nähere Analyse der klinischen und elektrophysiologischen Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung, die die jeweiligen *Scores* berücksichtigt, ist Teil anderer Arbeiten, die aus dieser Studie resultierten (siehe Kapitel Studiendesign). Da diese für die Fragestellung dieser Arbeit nicht relevant sind, werden die *Scores* an dieser Stelle nicht weiter erläutert und können im Anhang nachvollzogen werden.

Am häufigsten war die originale Virusvariante vertreten. Vor allem die verstorbenen Patienten waren häufiger an der originalen Virusvariante erkrankt. Über die Hälfte der Probanden (64.1%) hat zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Impfung erhalten.
Die ausführliche Charakterisierung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung kann der Tabelle 7 entnommen werden.

Charakteristika	Überlebende (N=170)	Tote (N=14)	p-Wert
Alter (Jahre, median [IQR])	54·5 [24·6]	65·6 [15·3]	**0·0076**
Geschlecht bei Geburt (männlich, N [%])	112 [65·9]	12 [85·7]	0·15
Behandlung auf der Intensivstation (ja, N [%])[a]	13 [7·6]	12 [85·7]	**<0·0001**
Virus Variante			**0·00021**
Original (N [%])	46 [27·1]	11 [78·6]	
B1.1.7 (alpha, N [%])	31 [18·2]	0 [0]	
B1.351 (beta, N [%])	0 [0]	1 [7·1]	
B.1.617 (delta, N [%])[b]	29 [17·1]	0 [0]	
B.1.1.529 (omikron, N [%])	28 [16·5]	1 [7·1]	
Unbekannt (N [%])	36 [21·2]	1 [7·1]	
Impfstatus (N [%])[c]			0·19
Keine Impfung erhalten	109 [64·1]	13 [92·9]	
Unvollständige Impfung	5 [2·9]	0 [0]	
Vollständige Impfung	54 [31·8]	1 [7·1]	
Vollständige Impfung und Booster	1 [0·6]	0 [0]	
Krankenhaustage insgesamt (Tage, median [IQR])	7 [7]	22·5 [19·6]	**<0·0001**
Verzögerung zwischen Hospitalisierung und Untersuchung (Tage, median [IQR])	3 [3]	5 [3]	**0·0018**
Verzögerung zwischen positive PCR-Test und Untersuchung (Tage, median [IQR])[d]	4 [5]	5 [3]	0.43
Verzögerung zwischen Einsetzen der Symptome und Untersuchung (Tage, median [IQR])[e]	8 [6]	9 [4]	0.46
Koma (ja, N [%])	1 [5·9]	6 [42·9]	**<0·0001**
Nosokomiale Infektionen (ja, N [%])[f]	3 [1·8]	0 [0]	>0·99
Anzahl der Komorbiditäten (median [IQR])[g]	1 [2]	2 [1·8]	0·20
Radiologische Infiltrate bei Aufnahme (ja, N [%])[h]	97 [57·1]	10 [71·4]	0·25
Klinische Scores bei der Untersuchung (median [IQR])			
EDSS[i]	1 [1·5]	1 [1·3]	0·39
MRS[j]	1 [0]	NA	NA
Barthel scale[k]	100 [5]	NA	NA
WHO clinical progression scale[l]	4 [1]	6 [3]	**<0·0001**
INCAT disability score 1(overall)[m]	0 [0]	NA	NA
MRS bei Entlassung (median [IQR])[n]	1 [1]	NA	NA
Zeit von der Entlassung bis zum Follow-up (Monate, median [IQR])	88·5 [37]	NA	NA

Tabelle 7: Klinische und demographische Charakteristika des Patientenkollektivs; modifiziert nach (Balloff et al., 2023b)

Vermerk. Wenn mehr als die Hälfte der Daten fehlten für eine Gruppe, wurden die Daten nicht angezeigt (nicht anwendbar = NA) PCR= Polymerase chain reaction, EDSS= Expanded Disability Status Scale, MRS= Modified Rankin Scale, NA= nicht anwendbar.
[a] N_{Tod}=11 & $N_{Überlebt}$=10 wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung auf Intensivstation behandelt; N_{Tod}=1 & $N_{Überlebt}$=3 erhielten eine Behandlung auf der Intensivstation nach der Untersuchung.

[b] beinhaltet die folgenden Subspezies: AY.33 (N=1), AY46.6 (N=2), AY.44 (N=1), AY.122 (N=2), AY.43 (N=2), AY.9 (N=1), AY.126 (N=1).
[c] fehlende Angaben: $N_{Überlebt}$ =1.
[d] fehlende Angaben: N_{Tod}=2, $N_{Überlebt}$=8.
[e] fehlende Angaben: N_{Tod}=4, $N_{Überlebt}$=18.
[f] fehlende Angaben: N_{Tod}=2, $N_{Überlebt}$=50.
[g] Definiert nach der im *4C Deterioration model* verwendeten Definition
[h] fehlende Angaben: N_{Tod}=1, $N_{Überlebt}$=3.
[i] fehlende Angaben: N_{Tod}=7, $N_{Überlebt}$=15.
[j] fehlende Angaben: N_{Tod}=10, $N_{Überlebt}$=48.
[k] fehlende Angaben: N_{Tod}=10, $N_{Überlebt}$=49.
[l] fehlende Angaben: N_{Tod}=1.
[m] fehlende Angaben: N_{Tod}=8, $N_{Überlebt}$=47.
[n] fehlende Angaben: $N_{Überlebt}$=56.

3.1.2 Patientenkollektiv zu den Follow-Up Untersuchungen

Die Charakteristika der *Follow-Up* Kohorte sind in der Tabelle 8 zusammengefasst. Patient/-innen, bei denen ausschließlich eine telefonische, *interview*-basierte Erhebung der Daten möglich war, wurden bei der der Arbeit zugrundeliegenden Fragestellung nicht betrachtet, da hier kein Abgleich der Untersuchungsergebnisse der körperlichen Untersuchung und der EPU mit der *Baseline*-Untersuchung erfolgen konnte. Auf der Grundlage ihrer Daten wurden beispielsweise neuropsychologische Analysen erarbeitet, welche in anderen, aus dieser Studie resultierenden Arbeiten, thematisiert werden (siehe Kapitel Studiendesign). Sie werden in dieser Arbeit nicht mehr aufgegriffen.

Zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung (*Baseline*) wiesen die Patient/-innen, die an der *Follow-Up*-Untersuchung teilnahmen, einen medianen WHO-*Score* von vier auf. Dies entspricht einem moderaten Krankheitsverlauf, der eine Hospitalisierung erforderlich macht, jedoch keine Sauerstofftherapie notwendig macht. Im Gegensatz dazu hatten die Patient/-innen, die eine *Follow-Up*-Untersuchung nach drei Monaten ablehnten und lediglich an einer interviewbasierten Datenerhebung teilnahmen, einen höheren medianen WHO-*Score* von fünf zum Zeitpunkt der Hospitalisierung. Dieser Wert kennzeichnet ebenfalls eine moderate COVID-19-Erkrankung, jedoch mit zusätzlichem Bedarf an Sauerstoff, ohne dass eine nichtinvasive Beatmung (NIV) oder *High-Flow*-Therapie erforderlich wurde (vgl. Tab. 11 Anhang). Die Patient/-innen, die die *Follow-Up* Untersuchung im Verlauf ablehnten schienen demnach zum Zeitpunkt der initialen Erkrankung im Durchschnitt schwerer erkrankt zu sein, als die, die an der Folgeuntersuchung teilnahmen. Der Unterschied zeigte sich jedoch in den genaueren Analysen nicht signifikant (p=0,83).

Verglich man die *Follow-Up*-Kohorte mit den Ausgangsbefunden der *Baseline*-Untersuchung, zeigte sich nach drei Monaten ein Anstieg im medianen EDSS-Wert auf zwei, was auf eine milde funktionelle Beeinträchtigung hinweist. Auch im MRS gaben die untersuchten Patient/-innen vermehrt Symptome an, mit einem medianen Wert von zwei.
Darüber hinaus berichteten 36,2 % der *Follow-Up*-Teilnehmenden von neurologischen Beschwerden, während 46,8 % kognitive Defizite angaben. In der Vergleichsgruppe, die ausschließlich telefonisch befragt wurde, lag die Häufigkeit subjektiv empfundener neurologischer Symptome mit 36,8 % in einem vergleichbaren Bereich.
Die Daten bilden vor allem zum Zeitpunkt der Infektion ungeimpfte Personen (83%) ab. Die originale Virus Variante stellte weiterhin die am häufigsten untersuchte Variante dar.

Charakteristika	Untersuchung (N=47)	Interview (N=39)	p-Wert
Alter (Jahre, median [IQR])	54 [21·5]	51 [28]	0·92
Geschlecht bei Geburt (männlich, N [%])	34 [72·3]	26 [66·7]	0·64
Virus Variante			0·76
Original (N [%])	19 [40·4]	13 [33·3]	
B1.1.7 (alpha, N [%])	9 [19·1]	9 [23·1]	
B.1.617 (delta, N [%])	9 [19·1]	9 [23·1]	
B.1.1.529 (omikron, N [%])	1 [2·1]	2 [5·1]	
Unbekannt (N [%])	9 [19·1]	6 [15·4]	
Impfstatus (N [%])			0·31
Keine Impfung erhalten	39 [83·0]	31 [79·5]	
Unvollständige Impfung	0 [0]	2 [5·1]	
Vollständige Impfung	6 [12·8]	6 [15·4]	
Vollständige Impfung und Booster	2 [4·3]	0 [0]	
Krankenhaustage insgesamt (Tage, median [IQR])	9 [7·5]	7 [6·5]	0·48
WHO clinical progression scale zur Baseline Untersuchung	4[1]	5[1]	0·83
Anzahl der Komorbiditäten (median [IQR])	1 [1·5]	1[2]	0·87
Klinische Scores zum Follow-Up (median [IQR])			
EDSS	2 [2]	1 [2]	0·30
MRS	2 [2]	2[1]	0·27
Barthel Scale	100[0]	100[0]	0·68
INCAT (gesamt)	0[0]	0[0]	0·88
Angegebene neurologische Symptome (ja, N [%])	17 [36·2]	14 [36·8]	<0·99
Angegebene kognitive Defizite (ja, N [%)	22 [46·8]	13 [33·3]	0·37

Tabelle 8: Klinische und demographische Charakteristika des Patientenkollektivs zu den Follow-Up Untersuchungen; modifiziert nach (Balloff et al., 2023b)

3.2 Prävalenz peripherer Nervenaffektionen

In Tabelle 9 ist die Prävalenz der PNS-Auffälligkeiten in der EPU in der Akutphase und der Rekonvaleszenzphase dargestellt. Bei der *Baseline*-Untersuchung sind die Daten auf die Gesamtkohorte bezogen (184 Patienten) beziehungsweise auf die Personen, die an der jeweiligen Untersuchung teilnahmen. Die Daten der *Follow-Up* Untersuchung dagegen sind zum einen in Relation zu den Überlebenden (170 Patienten) dargestellt und zum anderen in Bezug auf die Teilnehmer/-innen, die bei dem 3-Monats-*Follow-Up* an der jeweiligen Untersuchung partizipierten.

	Baseline (N=184, 100%)		**3-Monats-Follow-Up** (N=86, 100%)
Subjektive neurologische Auffälligkeiten nach 3 Monaten			N=31
		Alle Überlebenden (N=170)	18.2%
		Befragte (N=85)	36.5%
Neurologische Auffälligkeiten in der Untersuchung	N=76		N=53
Gesamtkohorte (N=184)	41.3%	Überlebende (N=170)	31.2%
EDSS (N=162)	46.9%	EDSS (N=85)	62.4%
PNS-Pathologie EPU	N=91		N=31
Gesamtkohorte (N=184)	49.5%	Überlebende (N=170)	18.2%
PNS (N=138)	65.9%	PNS (N=39)	79.5%
Keine PNS-Pathologie EPU	N=47		N=8
Gesamtkohorte (N=184)	25.5%	Überlebende (N=170)	4.7%
PNS (N=138)	34.1%	PNS (N=39)	20.5%

Tabelle 9: Prävalenzen neurologischer Auffälligkeiten in Fragebogen, klinischer Untersuchung und EPU zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und nach 3 Monaten, modifiziert nach (Balloff et al., 2023b)

PNS-Pathologien traten zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung bei 65,9% der 138 Patienten auf, die eine EPU erhielten (Balloff et al., 2023a). Auch unter Hinzunahme der Patienten, die keine EPU erhielten, läge die Prävalenz bei 49,5% (Balloff et al., 2023a). Verglichen zur *Baseline*-Untersuchung schienen periphere Nervenaffektionen nach drei Monaten abzunehmen, wenn man alle Überlebenden miteinbezog (*Baseline*: 49,5%*; Follow-Up*: 18,2%). Jedoch nahmen nicht alle Patient/-innen, die eine *Baseline*-EPU erhielten, auch

an dem 3-Monats *Follow-Up* mit EPU teil. Die *Follow-Up* Kohorte, die an der EPU teilnahm war kleiner. So konnten in der Kohorte, die an der EPU zum *Follow-Up* teilnahm prozentual häufiger periphere Nervenaffektionen verzeichnet werden, als bei den Proband/-innen, die zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung an der EPU partizipierten (*Baseline*: 65,9%; *Follow-Up*: 79,5%).

Bei den Patient/-innen, die im *Follow-Up* eine EPU erhielten, wiesen 79,5% auffällige PNS-Befunde auf. Nur 20,5% dieser Patienten zeigten nach drei Monaten keine Anzeichen von PNS-Auffälligkeiten. Auch wenn man alle überlebenden Proband-/innen berücksichtigte, einschließlich jener, die keine EPU erhielten, lag die Prävalenz von PNS-Pathologien nach 3 Monaten noch bei 18,2%.

Zudem gaben über ein Drittel der befragten Patient/-innen nach 3 Monaten neurologische Symptome an. Jedoch präsentierte sich ein großer Anteil der Patient/-innen mit subklinischen Manifestationen. So waren von den Untersuchten weitaus mehr, nämlich 62,4% auffällig in der klinischen Untersuchung und sogar 79,5% zeigten Auffälligkeiten in der EPU (siehe Abb. 6).

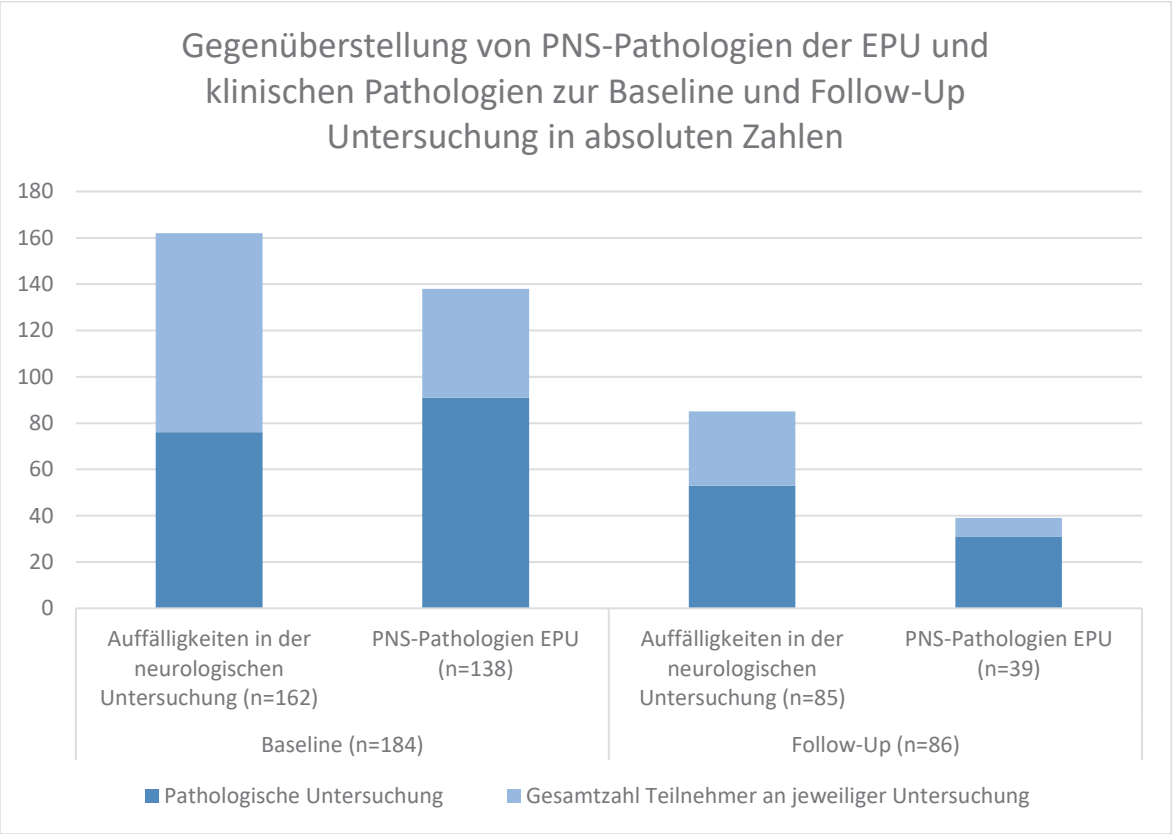


Abbildung 6: Gegenüberstellung von PNS-Pathologien der EPU und Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung zur Baseline und Follow-Up Untersuchung in absoluten Zahlen, bezogen auf die Gesamtzahl der an der jeweiligen Untersuchung teilnehmenden Patient/-innen

Abbildung 7 stellt den Verlauf der PNS-Pathologien der Patient/-innen, die zu beiden Zeitpunkten eine EPU erhalten haben, in absoluten Zahlen dar.

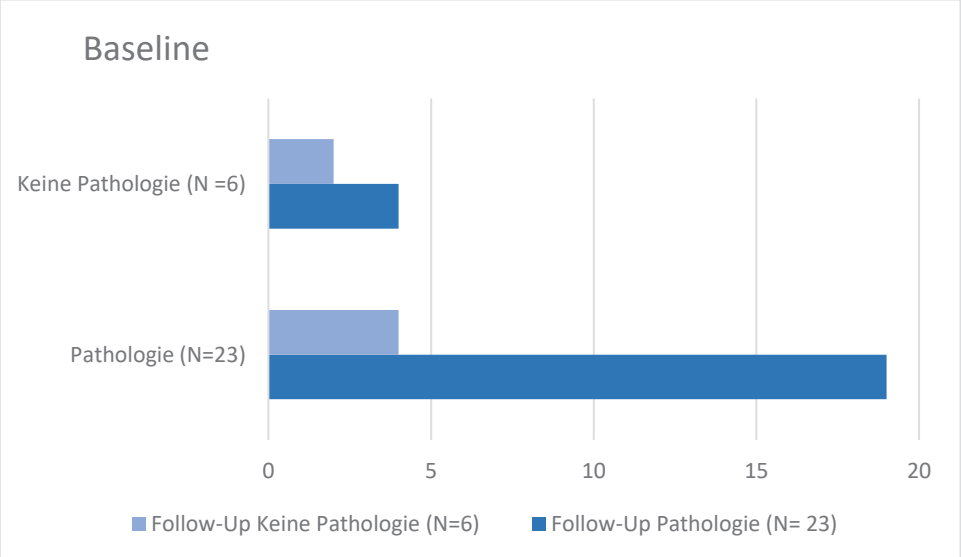


Abbildung 7: PNS Pathologien in der EPU zur Baseline und zur Follow-Up Untersuchung in absoluten Zahlen

Insgesamt nahmen 29 Patient/-innen, die zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes eine EPU des PNS erhielten, auch an der EPU des PNS in der *Follow-Up* Untersuchung teil.
Von 23 Patient/-innen, die in der *Baseline* Untersuchung pathologische Werte in der EPU zeigten, konnte nach drei Monaten bei vier der Patient/-innen eine vollständige Normalisierung der Werte verzeichnet werden. Bei 19 Patient/-innen bestanden die PNS-Pathologien in der EPU bei der Nachuntersuchung fort, das entspricht 82,6%.
Zudem zeigten vier der Studienteilnehmer/-innen bei der Folgeuntersuchung eine pathologische Untersuchung, obwohl bei der initialen Untersuchung noch keine Auffälligkeiten bei der EPU bestanden.

3.3 Charakteristika peripherer Nervenaffektionen

Die Charakteristika peripherer Nervenaffektionen zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung wurden bereits in dem *Paper* „*Neurological affections in moderate to severe COVID-19: Prevalence and prognostic value based on objective assessments*“(Balloff et al., 2023a) publiziert. Die folgenden Ausführungen beziehen sich teils auf die bereits veröffentlichten *Baseline*-Daten und stellen diese den Ergebnissen des 3-Monats-*Follow-Up's* gegenüber.

Um Charakteristika der Nervenaffektionen zu operationalisieren, wurden die EPU-Werte den klinisch zu erhebenden FS des EDSS zugeordnet. Das FS „Pyramidenbahn“ vertritt dabei das motorische System und inkludiert klinisch die Erhebung des Reflexstatus und die Detektion von Paresen (Granatov, 2014). Zur Vereinheitlichung der Terminologie in Analogie zur EPU wird dieses im Weiteren als FS „Motorisch“ kenntlich gemacht.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die neurologischen Symptome, die klinisch und anamnestisch erhoben wurden in die FS überführt, in Gegenüberstellung zu den Auffälligkeiten der Elektrophysiologischen Untersuchung des peripheren Nervensystems zum Zeitpunkt der Initialuntersuchung und der Untersuchung nach 3 Monaten in absoluten Zahlen. Das FS Hirnstamm wurde an dieser Stelle mitberücksichtigt, da sich die Untersuchung zur Erhebung des FS zum Teil auf Funktionen peripherer Hirnnerven bezieht.

Baseline-Untersuchung	Pathologie	Keine Pathologie	3 Monats-Follow-Up	Pathologie	Keine Pathologie
Alle Patienten (N=184)	91	47	Alle Patienten (N=86)	31	8
Patienten mit Auffälligkeiten in Funktionellen Systemen (FS)			**Patienten mit Auffälligkeiten in Funktionellen Systemen (FS)**		
Jede Auffälligkeit (N=162)			Jede Auffälligkeit (N=85)		
Ja (N=76)	38	20	Ja (N=53)	26	4
Nein (N=86)	40	26	Nein (N=32)	5	4
Hirnstamm (N=164)			**Hirnstamm (N=84)**		
Ja (N=32)	1	23	Ja (N=8)	0	0
Nein (N=132)	2	93	Nein (N=76)	0	0
Motorisch (N=162)			**Motorisch (N=83)**		
Ja (N=35)	7	17	Ja (N=12)	2	7
Nein (N=127)	36	64	Nein (N=71)	16	13
Sensorisch (N=162)			**Sensorisch (N=83)**		
Ja (N=18)	5	11	Ja (N=17)	4	8
Nein (N=144)	20	83	Nein (N=66)	11	13
			Patienten mit subjektiven neurologischen Symptomen (N=85)		
			Ja (N=31)	11	4
			Nein (N=54)	20	4

Tabelle 10: PNS Pathologien in der Baseline und in der Follow-Up Untersuchung unterteilt nach funktionellen Systemen und subjektiven neurologischen Symptomen, modifiziert nach Balloff et al., 2023

In der Subgruppe der Patient/-innen, bei denen eine EPU des PNS durchgeführt wurde, zeigte sich ein Anstieg der Prävalenz pathologischer Befunde in der EPU von 65,9 % (91 von 138 Teilnehmenden an der EPU des PNS) bei der *Baseline*-Untersuchung (Balloff et al., 2023a) auf 79,5 % (31 von 39 Teilnehmenden an der EPU des PNS) beim *Follow-Up* nach drei Monaten. Diese Entwicklung spiegelte sich auch in der Zunahme klinischer Auffälligkeiten wider: Der Anteil der Patient/-innen mit einem pathologischen Befund in der neurologischen Untersuchung (definiert als EDSS > 0) stieg im selben Zeitraum von 46,9 % (76 von 162 Teilnehmenden an der klinischen Untersuchung) (Balloff et al., 2023a) auf 62,4 % (53 von 85 Teilnehmenden an der klinischen Untersuchung).

Insgesamt konnte bei der Mehrzahl der untersuchten Personen zu beiden Zeitpunkten eine periphere Nervenbeteiligung elektrophysiologisch nachgewiesen werden. Auffällig war dabei, dass sich diese Veränderungen nicht immer in klinischen Symptomen äußerten:

Bereits bei der initialen Untersuchung wiesen 60,6 % der klinisch unauffälligen Patient/-innen (EDSS = 0), die an der EPU des PNS teilnahmen pathologische Befunde in dieser auf (40 von 66 Teilnehmenden an der EPU des PNS) (Balloff et al., 2023a). Auch im *Follow-Up* blieb der Anteil subklinischer Manifestationen hoch: 55,6 % der Patient/-innen mit einem EDSS von null zeigten weiterhin elektrophysiologische Auffälligkeiten (5 von 9 Teilnehmenden an der EPU des PNS).
Nur 35,5% der Patient/-innen mit pathologischer EPU in der *Follow-Up* Untersuchung gaben zu diesem Zeitpunkt subjektiv neurologische Beschwerden an (11 von 31 Teilnehmenden an der EPU des PNS). Jedoch boten 73,3 % der Proband/-innen, die nach drei Monaten subjektive neurologische Auffälligkeiten beschrieben auch Pathologien in der EPU (11 von 15 Patient/-innen mit subjektiven neurologischen Symptomen).
Betrachtete man sämtliche EDSS-Auffälligkeiten, so zeigten in der *Baseline*-Untersuchung lediglich 48,7% der Patient/-innen mit PNS-Pathologien in der EPU auch klinische Symptome (38 von 78 Teilnehmenden an der EPU des PNS) (Balloff et al., 2023a). Im *Follow-Up* stieg dieser Anteil auf 83,9 % (26 von 31 Teilnehmenden an der EPU des PNS). Daraus ließ sich ableiten, dass sich elektrophysiologisch nachweisbare PNS-Veränderungen, die initial noch subklinisch verliefen, im Verlauf häufig auch klinisch manifestierten und somit mit den EPU-Befunden besser konvergierten als zum Zeitpunkt der *Baseline-Untersuchung*.
Eine differenzierte Betrachtung einzelner FS offenbarte dennoch insgesamt nur eine geringe Übereinstimmung zwischen subjektiv empfundenen und berichteten klinischen Symptomen und PNS Pathologien in der EPU zu beiden Zeitpunkten.

Eine genauere Analyse zeigte, dass in der initialen körperlichen Untersuchung insbesondere Störungen der FS Motorisch und Hirnstamm im Vordergrund standen (vgl. Abb. 8) (Balloff et al., 2023a).
Auffälligkeiten in Funktionellen Systemen (EDSS>0) in den Abb. 8 und 9 berücksichtigen alle FS, inklusive ZNS Auffälligkeiten.

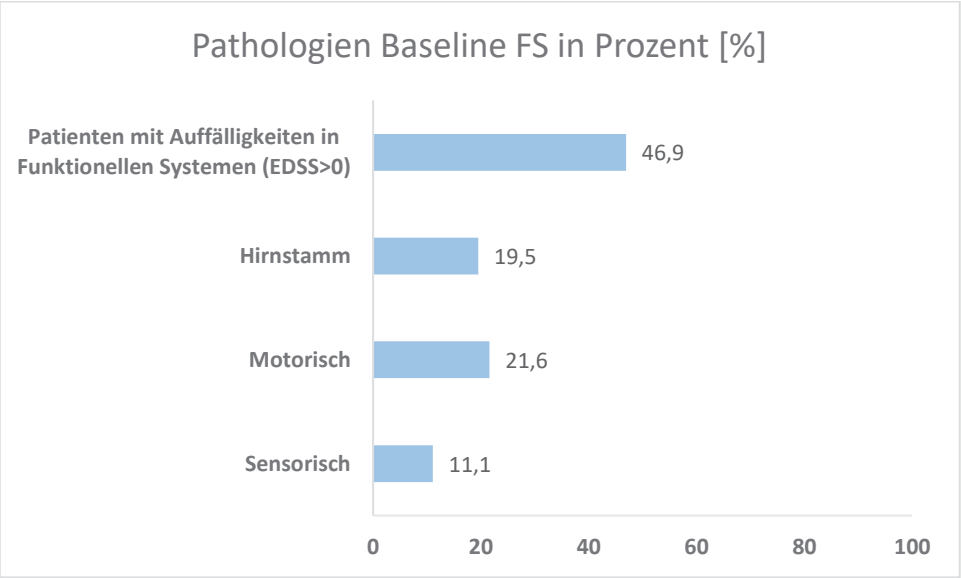


Abbildung 8: Pathologien in den Funktionellen Systemen in der Baseline-Untersuchung in Prozent [%] modifiziert nach Balloff et al. (2023a)

Im Verlauf überwiegten vor allem klinische Auffälligkeiten der sensorischen Funktionen.

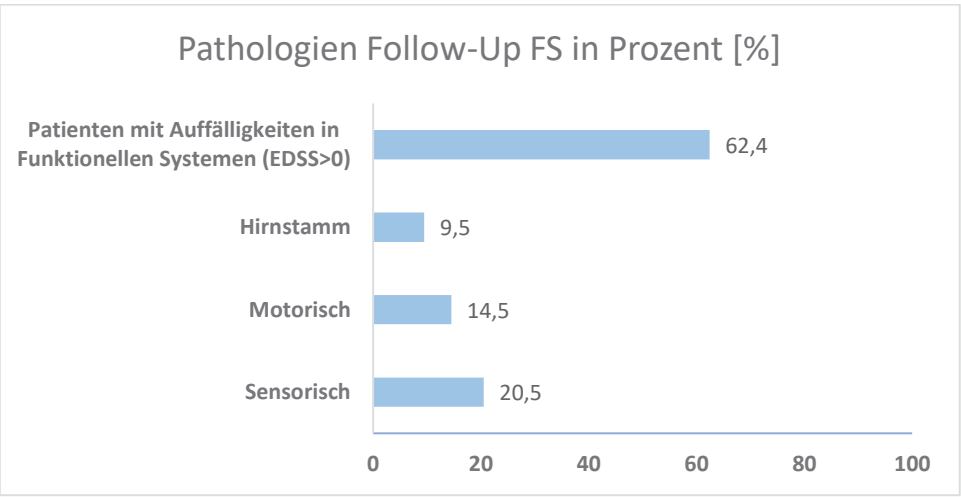


Abbildung 9: Pathologien in den Funktionellen Systemen in der Follow-Up Untersuchung in Prozent [%]

Bezogen auf die initiale EPU des PNS zeigten dagegen die FS „Motorisch“ und „Sensorisch“ die meisten Pathologien. Nur 2,5% der EPUs zeigten Auffälligkeiten im FS „Hirnstamm“ (siehe Abb. 10) (Balloff et al., 2023a).

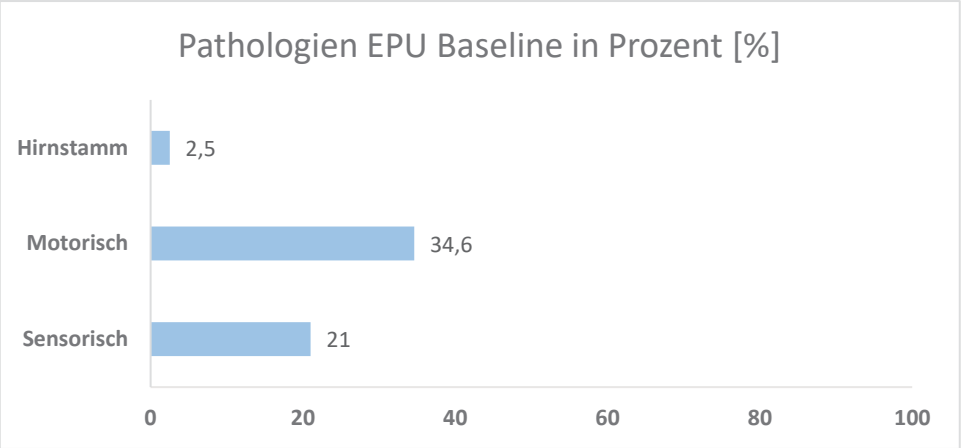


Abbildung 10: Pathologien in der EPU des PNS zur Baseline-Untersuchung in Prozent [%] modifiziert nach Balloff et al. (2023a)

In den FS Motorisch und Sensorisch fanden sich auch in der *Follow-Up* Untersuchung die meisten Auffälligkeiten in der EPU des PNS (siehe Abb. 11). Hirnstammpathologien konnten in der EPU der *Follow-Up* Untersuchung nicht verzeichnet werden.

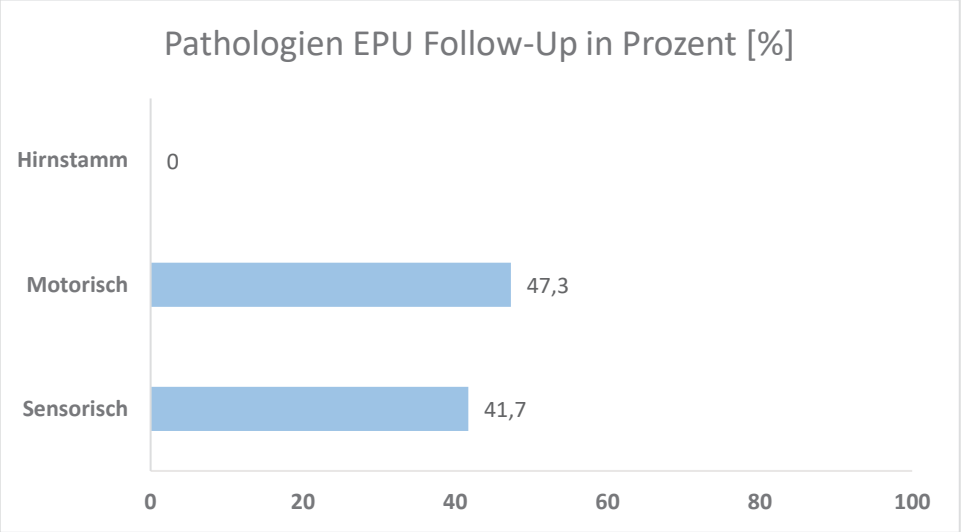


Abbildung 11: Pathologien in der EPU des PNS zum Follow-Up in Prozent [%]

3.4 Die Elektroneurographie des PNS als prognostischer Marker

Mittels logistischer Regression wurde die Relation zwischen Auffälligkeiten in der EPU der *Baseline-Untersuchung* und neurologischen Affektionen in der körperlichen Untersuchung im *Follow-Up* ermittelt. Dies diente der Beantwortung der Frage, ob eine Pathologie der EPU in der Hospitalisierungsphase einen unabhängigen Risikofaktor für eine klinische Verschlechterung oder eine Beschwerdepersistenz im Verlauf nach drei Monaten darstellt.
Im Folgenden sind die Analysen der EPU-Ergebnisse der *Baseline* Untersuchung im Hinblick auf die neurologischen Defizite bei der Nachbeobachtung, welche in den EDSS übersetzt wurden dargestellt. Die Daten beziehen sich nur auf die Patienten, die nach drei Monaten erneut untersucht wurden.
Die EPU-Ergebnisse wurden in Blinkreflex Pathologie und Neurographie Pathologie untergliedert. Der Blinkreflex wird gesondert betrachtet, da er über periphere Nerven vermittelt, jedoch im Hirnstamm verschaltet wird.
Zur besseren Vergleichbarkeit sind auch allgemeine Faktoren aufgeführt, wie Alter, männliches Geschlecht und der WHO-Score, als etablierter prognostischer Marker.

Die Abbildung 12 stellt die *Odd's Ratio's* für einen EDSS >0 nach drei Monaten mit 95% Konfidenzintervall dar.

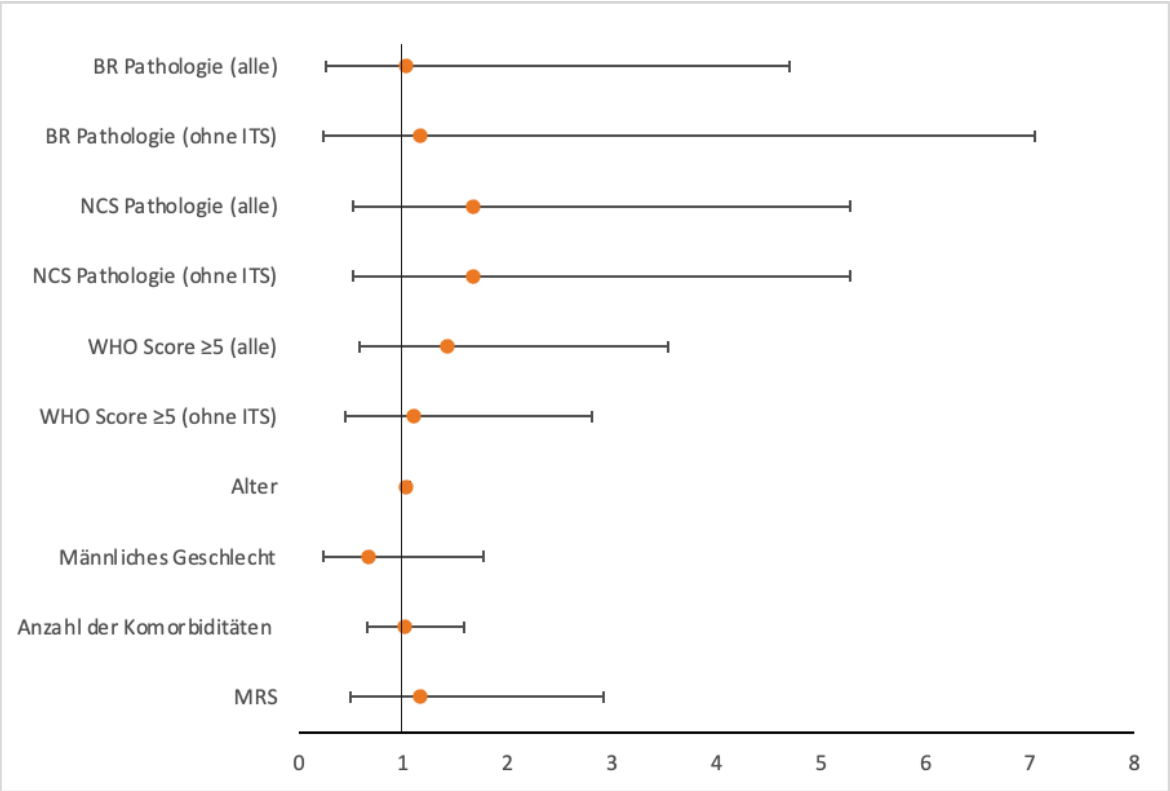


Abbildung 12: Odd's Ratio's für einen EDSS >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall

Neurologische Manifestationen wurden als EDSS >0 definiert. Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung.
MRS: 1,16 (0,49-2,92), p=0,73; Anzahl der Komorbiditäten: 1,01 (0,66-1,58), p=0,97; Männliches Geschlecht: 0,67 (0,24- 1,77), p=0,43; Alter: 1,03 (1,00-1,06), p=0,07; WHO score ≥ 5 (keine ITS): 1,10 (0,44-2,81), p=0,83; WHO score ≥ 5 (alle): 1,42 (0,58-3,53), p=0,45; NCS Pathologie (keine ITS): 1,67 (0,52-5,28), p=0,38; NCS Pathologie (alle): 1,67 (0,52-5,28), p=0,38; BR Pathologie (keine ITS): 1,16 (0,24-7,04), p=0,86; BR Pathologie (alle): 1,02 (0,26-4,69), p=0,98

Neurologische Einschränkungen waren mit keiner der untersuchten Merkmale signifikant assoziiert (p ≥0,05). Sie traten unabhängig von Alter, Schweregrad der Erkrankung und Pathologien in der Neurographie zu Beginn der Erkrankung auf.

3.4.1 Motorische Defizite im Follow-Up

Ein anderes Bild ergab sich hingegen, wenn sensorische und motorische Defizite getrennt voneinander betrachtet wurden, wie in den Abbildungen 13 und 14, sowie 15 und 16 dargestellt. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Odds Ratios für pathologische Befunde in den das PNS betreffenden Anteilen der EPU, sowie weiterer relevanter Parameter in Bezug auf das Vorliegen motorischer und sensorischer Defizite im *Follow-Up*. Letztere wurden anhand der funktionellen Scores (FS > 0) in den Systemen „Motorisch" und „Sensorisch" operationalisiert.

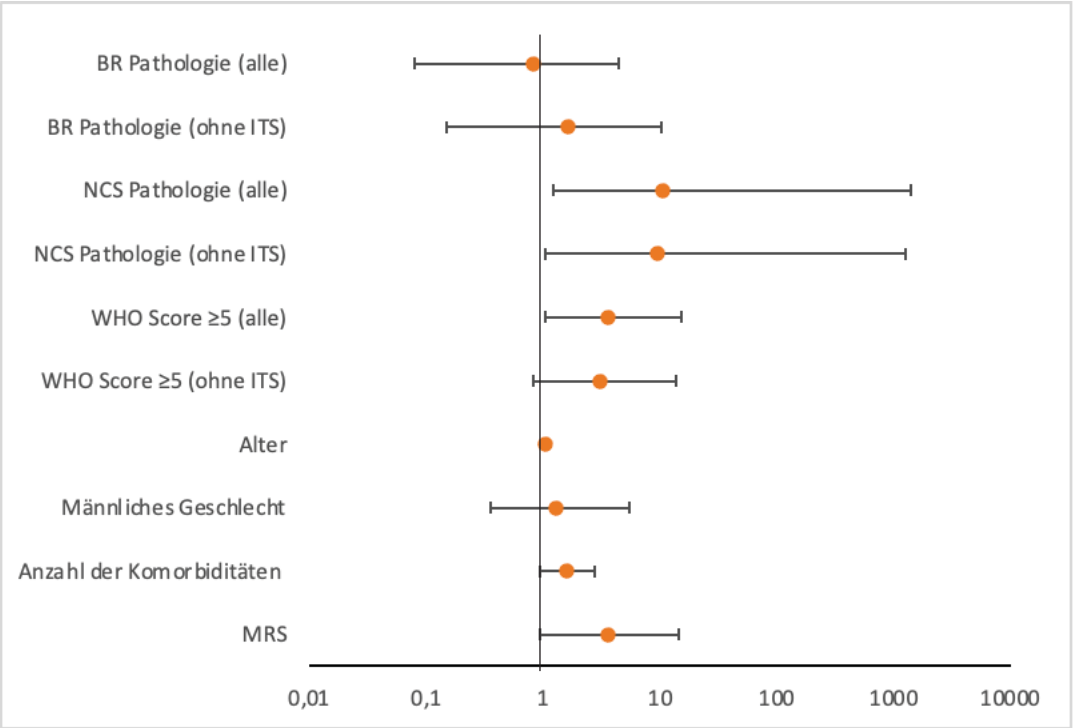


Abbildung 13: Odd's Ratio's für den FSS Motorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung

Motorische Defizite wurden definiert als FSS>0 im System „Motorisch". Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung.
MRS: 3,58 (0,94-14,60), p=0,060; Anzahl der Komorbiditäten: 1,60 (0,94-2,74), p=0,085; Männliches Geschlecht: 1,30 (0,36-5,43), p=0,73; Alter: 1,05 (1,01-1,10), p=**0,021**; WHO score ≥ 5 (keine ITS): 3,08 (0,83-13,63), p=0,093; WHO score ≥ 5 (alle): 3,60 (1,04-15,45), p=**0,043**; NCS Pathologie (keine ITS): 9,55 (1,05-1267,79), p=**0,044**; NCS Pathologie (alle): 10,56 (1,21-1390,98), p=**0,029**; BR Pathologie (keine ITS): 1,62 (0,15-10,23), p=0,65; BR Pathologie (alle): 0,82 (0,08-4,47), p=0,83

Die Daten zeigten einen unabhängigen Zusammenhang einer PNS-Affektion in der EPU zu Studienbeginn und motorischen Defiziten in der Nachuntersuchung. Sowohl die Gesamtstichprobe als auch die Subgruppe der Patient/-innen ohne Intensivaufenthalt, die eine pathologische EPU in der initialen Untersuchung hatten, hatten ein höheres Risiko nach drei Monaten motorische Defizite zu verzeichnen. Ebenso stellte ein WHO-*Score* >5 bei Hospitalisierung einen Risikofaktor für ein motorisches Defizit in den Kontrolluntersuchungen dar.

Andere Merkmale, wie das Geschlecht, Anzahl der Komorbiditäten und MRS hingegen hatten statistisch keinen signifikanten Einfluss auf das motorische *Outcome* der Patient/-innen nach drei Monaten. Jedoch schien sich das motorische *Outcome* mit zunehmendem Alter zu verschlechtern.

Genauere Analysen der neurographischen Parameter zeigten, dass eine erhöhte ulnare sensorische Nervenleitgeschwindigkeit mit einem verringerten Risiko für motorische Dysfunktionen in der Nachuntersuchung verbunden war. Das galt ebenso für die tibiale sensible Amplitude des Nervenpotenzials. Die Beobachtung bezog sich jedoch in beiden Fällen nur auf die Gruppe der Patient/-innen ohne Intensivaufenthalt (vgl. Abb.14).

Die Abbildung 14 stellt die *Odd's Ratio's* der motorischen Defizite in der *Follow-Up* Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung dar. Dabei erfolgte eine gezielte Untersuchung der Rohdaten der *Baseline*-EPU.

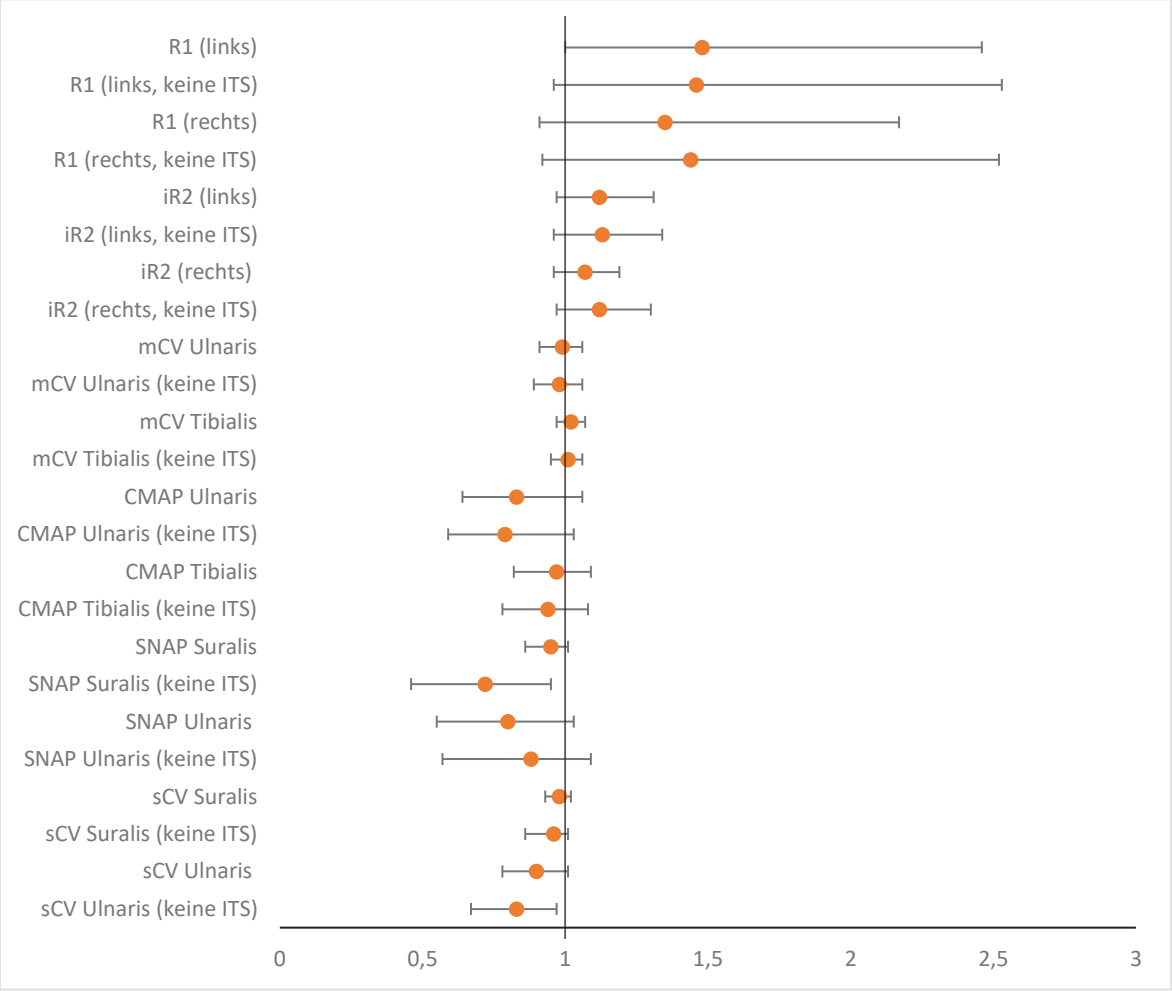


Abbildung 14: Odd's Ratio's für den FSS Motorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf den Rohdaten der Baseline-Untersuchung

Motorische Defizite wurden als FSS>0 im „motorischen" System definiert. Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung. sCV Ulnaris (keine ITS): 0,83 (0,67-0,97), ***p*=0,016**; sCV Ulnaris: 0,90 (0,78-1,01), *p*=0,064; sCV Suralis (keine ITS): 0,96 (0,86-1,01), *p*=0,11; sCV Suralis: 0,98 (0,93-1,02), *p*=0·28; SNAP Ulnaris (keine ITS): 0,88 (0,57-1,09), *p*=0,33; SNAP Ulnaris: 0,80 (0,55-1,03), *p*=0,097; SNAP Suralis (keine ITS): 0,72 (0,46-0,95), ***p*=0,0044**; SNAP Suralis: 0,95 (0,86-1,01), *p*=0,097; CMAP Tibialis (keine ITS): 0,94 (0,78-1,08), *p*=0,43; CMAP Tibialis: 0,97 (0,82-1,09), *p*=0.61; CMAP Ulnaris (keine ITS): 0,79 (0,59-1,03), *p*=0,082; CMAP Ulnaris: 0,83 (0,64- 1,06), *p*=0,14; mCV Tibialis (keine ITS): 1,01(0,95-1,06), *p*=0,77; mCV Tibialis: 1,02

(0,97-1,07), *p*=0,39; mCV Ulnaris (keine ITS): 0,98 (0,89-1,06), *p*=0,70; mCV Ulnaris: 0,99 (0,91-1,06), *p* =0,80;

3.4.2 Sensorische Defizite im Follow-Up

Sensorische Defizite in der Nachuntersuchung gingen vor allem mit einem hohen MRS und einem hohen Alter während der akuten Erkrankung einher. Nervenleitgeschwindigkeit und PNS-Affektionen schienen keinen sicheren prognostischen Hinweis zu geben, ebenso wie Pathologien im Blinkreflex.

Die Abbildung 15 stellt die *Odd's Ratio's* der sensorischen Defizite in der *Follow-Up* Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung dar.

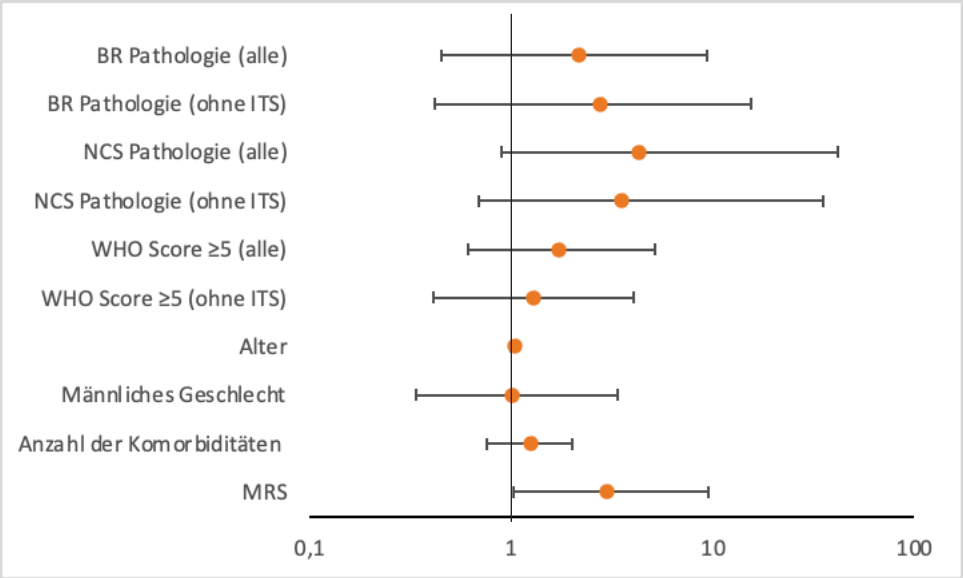


Abbildung 15: Odd's Ratio's für den FSS sensorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung

Sensorische Defizite wurden definiert als FSS >0 im System „sensorisch". Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung.
MRS: 2·97 (1·03-9·57), ***p*=0·043**; Anzahl der Komorbiditäten: 1·25 (0·76-2·02), *p*=0·36; Männliches Geschlecht: 1·02 (0·34- 3·39), *p*=0·97; Alter: 1·04 (1·00-1·08) ***p*=0,027**; NCS Pathologie (ohne ITS): 3·53 (0·69-35·32), *p*=0·14; NCS Pathologie (alle): 4·29 (0·89-42·04), *p*=0·07; BR Pathologie (ohne ITS): 2·78 (0·42-15·39), *p*=0·27; BR Pathologie (alle): 2·18 (0·45-9·40), *p*=0·31

Die Analyse der Rohdaten zeigte, dass eine erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ulnaris zum Zeitpunkt der initialen Untersuchung statistisch signifikant mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines sensorischen Defizits nach drei Monaten assoziiert war. Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte der Untersuchten als auch für die Subgruppe ohne Intensivaufenthalt.

Unter Ausschluss der intensivpflichtigen Patient/-innen ging zudem eine verlängerte iR2 Latenz der rechten Seite im Blinkreflex mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine sensorische Dysfunktion nach drei Monaten einher.

Die Abbildung 16 stellt die *Odd's Ratio's* der Zeichen einer sensorischen Dysfunktion in der *Follow-Up* Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung dar.

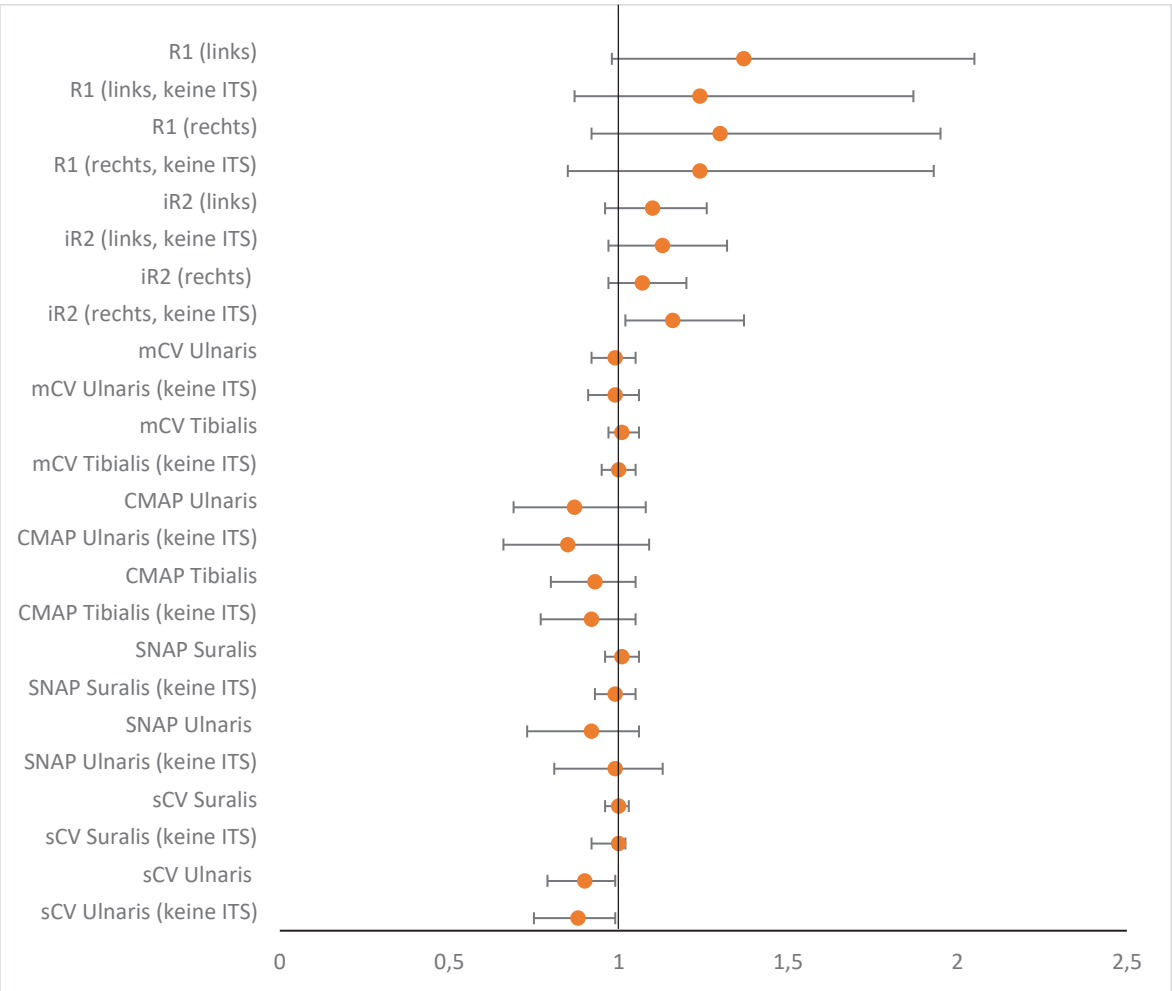


Abbildung 16:Odd's Ratio's für einen FSS sensorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf der Analyse der Rohdaten der Baseline-Untersuchung

Zeichen einer sensorischen Dysfunktion wurden als FSS>0 im „sensorischen" System definiert. Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung.
sCV Ulnaris (keine ITS): 0,88 (0,75-0,99), ***p*=0,030**; sCV Ulnaris: 0,90 (0,79-0,99), ***p*=0,026**; sCV Suralis (keine ITS): 1,00 (0,92-1,02), *p*=0,32; sCV Suralis: 1,00 (0,96-1.03), *p*=0,91; SNAP Ulnaris (keine ITS): 0,99 (0,81- 1,13), *p*=0,86; SNAP Ulnaris: 0,92 (0,73-1,06), *p*=0,27; SNAP Suralis (keine ITS): 0,99 (0,93-1,05), *p*=0,75; SNAP Suralis: 1,01 (0,96-1,06), *p*=0,69; CMAP Tibialis (keine ITS): 0,92 (0,77-1,05), *p* =0,24; CMAP Tibialis: 0,93 (0,80-1,05), *p*=0,29; CMAP Ulnaris (keine ITS): 0,85 (0,66- 1,09), *p*=0,20; CMAP Ulnaris: 0,87 (0,69- 1,08), *p*=0,21; mCV Tibialis (keine ITS): 1,00 (0,95-1,05), *p*=0,84;
mCV Tibialis: 1,01 (0,97-1,06), *p*=0,57; mCV Ulnaris (keine ITS): 0,99 (0,91-1,06), *p*=0,78; mCV Ulnaris: 0,99 (0,92-1,05), *p*=0,75; iR2 (rechts, keine ITS): 1,16 (1,02-1,37), ***p*=0,027**;

iR2 (rechts): 1,07 (0,97-1,20), *p*=0,15; iR2 (links, keine ITS): 1,13 (0,97-1,32), *p* =0,11; iR2 (links): 1,10 (0,96-1,26), *p*=0,17; R1 (rechts, keine ITS): 1,24 (0,85-1,93), *p*=0,27; R1 (rechts): 1,30 (0,92-1,95), *p*=0,14; R1 (links, ohne ITS): 1,24 (0,87-1,87), *p*=0,25; R1 (links): 1,37 (0,98-2,05), *p*=0,069

3.4.3 Weitere Defizite

Neben den direkten sensorischen und motorischen Defiziten spielen Defizite des peripheren Nervensystems ebenso in andere funktionelle Systeme mit hinein. So umfasst die klinische Überprüfung von Hirnstamm Funktionen zu großen Teilen auch die Überprüfung peripherer Hirnnerven. Diese wurden ebenfalls im *Follow-Up* untersucht und im Hinblick auf eine Korrelation zur peripheren EPU analysiert.

Abbildung 17 adressiert die Assoziationen zwischen Anzeichen einer Hirnstammdysfunktion nach drei Monaten und den neurographischen Parametern des peripheren Nervensystems zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung auf Basis der Rohdaten innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls.

Die Daten deuteten auf eine mögliche Assoziation zwischen einer Hirnstammdysfunktion im *Follow-Up* und einer verlängerten ipsilateralen R2-Latenz bei Stimulation des rechten Auges hin. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht mehr nachgewiesen werden, wenn man die Gruppe ohne Intensivaufenthalt betrachtete und konnte nur für das rechte Auge nachvollzogen werden. Aufgrund der fehlenden Plausibilität wurde dieser Befund daher als zufallsbedingt interpretiert.

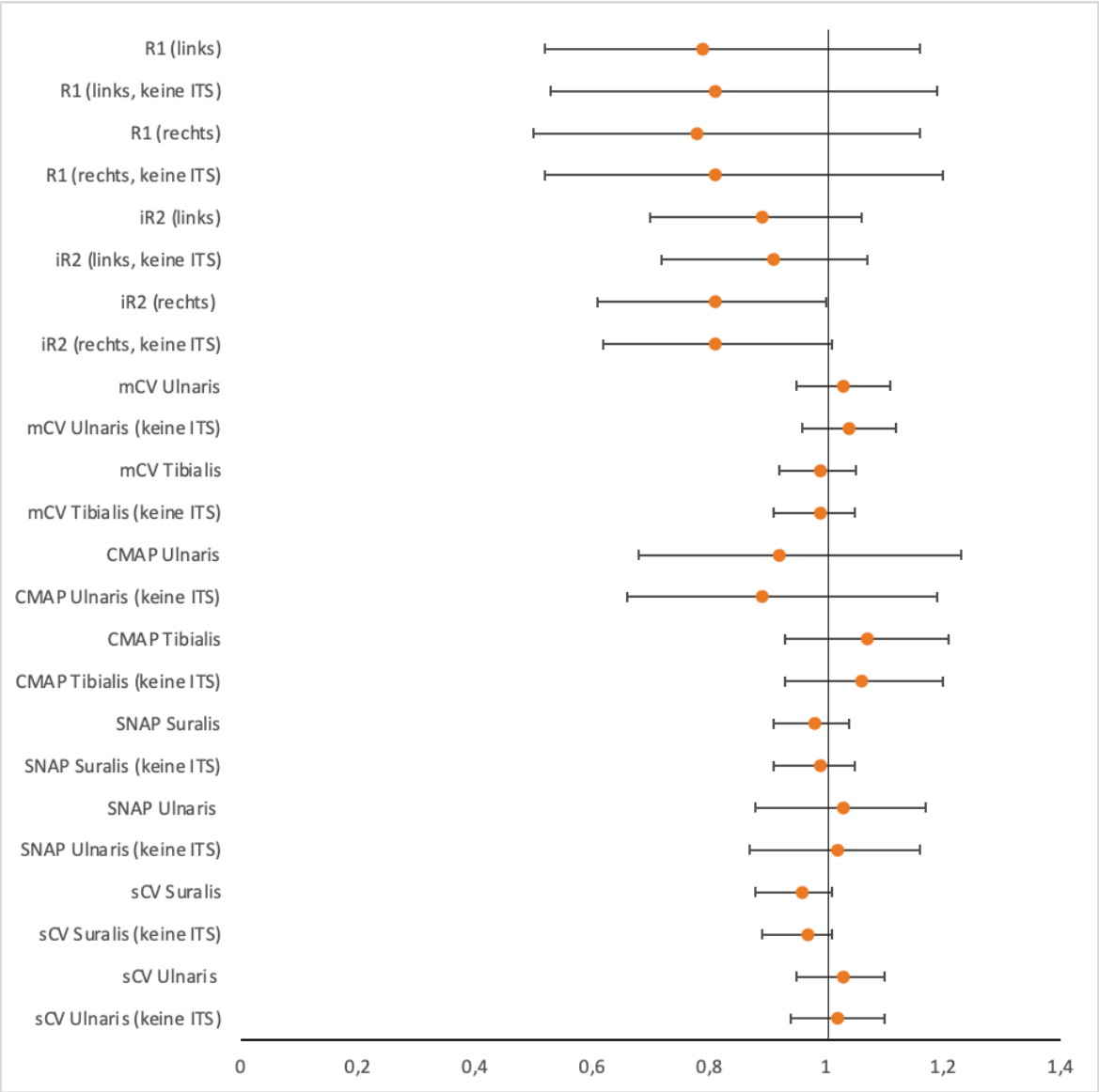


Abbildung 17: Odd's Ratio's für den FSS Hirnstamm >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz-Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf den Rohdaten der Untersuchung

Zeichen einer Hirnstamm Dysfunktion wurden als FSS>0 im „*Hirnstamm*" System definiert. Alle Scores beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung während des stationären Aufenthaltes in der Akutphase der Erkrankung.
sCV Ulnaris (keine ITS): 1,02 (0,94-1,10), *p* =0,54; sCV Ulnaris: 1,03 (0,95-1,10), *p* =0,46; sCV Suralis (keine ITS): 0,97 (0,89-1,01), *p*=0,18; sCV Suralis: 0,96 (0,88-1,01), *p*=0,15; SNAP Ulnaris (keine ITS): 1,02 (0,87-1,16), *p*=0,74; SNAP Ulnaris: 1,03 (0,88-1,17), *p*=0,64; SNAP Suralis (keine ITS): 0,99 (0,91-1,05), *p*=0,69; SNAP Suralis: 0,98 (0,91-1,04), *p*=0,61; CMAP Tibialis (keine ITS): 1,06 (0,93-1,20), *p*=0,37; CMAP Tibialis: 1,07 (0,93-1,21), *p*=0,32; CMAP Ulnaris (keine ITS): 0,89 (0,66-1,19), *p*=0,42; CMAP Ulnaris: 0,92 (0,68-1,23), *p*=0,55; mCV Tibialis (keine ITS): 0,99 (0,91-1,05), *p*=0,83; mCV Tibialis: 0,99 (0,92- 1,052), *p*=0,85; mCV Ulnaris (keine ITS): 1,04 (0,96-1,12), p=0,35; mCV Ulnaris: 1,03 (0,95-1,11), p=0,38; iR2 (rechts, keine ITS): 0,81 (0,62-1,01), *p*=0,058; iR2 (rechts): 0,81 (0,61-1,00), ***p*=0,050**; iR2 (links, keine ITS): 0,91 (0,72-1,07), *p*=0,30; iR2 (links): 0,89 (0,70-1,06), *p*=0,23; R1 (rechts, keine ITS): 0,81 (0,52-1,20), *p*=0,34; R1 (rechts): 0,78 (0,50-1,16), *p*=0,24; R1 (links, keine ITS): 0,81 (0,53-1,19), *p*=0,29; R1 (links): 0,79 (0,52-1,16), *p*=0,23

4 Diskussion

Ziel dieser prospektiven Studie war es, zum einen die Prävalenz, sowie die klinischen und subklinischen Charakteristika peripherer Nervenaffektionen, bei COVID-19 erkrankten Patient/-innen im Zeitraum von drei Monaten nach stationärer Entlassung systematisch zu erfassen. Dabei lag ein besonderer Fokus auf der Dynamik der Veränderungen im zeitlichen Verlauf, um Rückschlüsse auf deren Reversibilität ziehen zu können.

Zum anderen sollte die prognostische Relevanz elektrophysiologischer Befunde zum Zeitpunkt der stationären Behandlung hinsichtlich ihres Vorhersagewerts für funktionelle Einschränkungen peripherer Nerven und das neurologische *Outcome* nach drei Monaten untersucht werden. Hierdurch sollte evaluiert werden, ob neurographische Parameter der PNS-Funktion zur Risikostratifizierung und individuellen Prognoseabschätzung COVID-19 erkrankter Patient/-innen hinsichtlich PNS-Manifestationen beitragen können.

Im Folgenden erfolgt die Einordnung der Ergebnisse in die Studienlage und Limitationen der Studie werden diskutiert.

4.1 Prävalenzen und Charakteristika der Pathologien des peripheren Nervensystems im Verlauf von drei Monaten

In der vorliegenden Studie zeigten Patient/-innen mit moderatem oder schwerem COVID-19-Verlauf, der eine Hospitalisierung notwendig macht, hohe Raten elektrophysiologisch nachweisbarer PNS-Affektionen. In der Akutphase wiesen 66 % der 138 untersuchten Personen eine pathologische EPU auf; bezogen auf die Gesamtstichprobe betrug die Prävalenz 50 % (Balloff et al., 2023a). In der bereits publizierten Analyse der Baseline-Daten konnte gezeigt werden, dass axonale und demyelinisierende Läsionen in vergleichbarer Häufigkeit auftraten (jeweils 58 %) und dass die Prävalenz auch nach Ausschluss von Patient/-innen mit Diabetes mellitus hoch blieb (64 %) (Balloff et al., 2023b).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren Publikationen, die seit Beginn der PROGNOSE-Studie einen starken Zusammenhang zwischen COVID-19 und PNS-Schädigungen beschrieben haben (Andalib et al., 2021, Hanganu et al., 2023b). Neuere Daten deuten zudem darauf hin, dass periphere Manifestationen das Langzeit-Outcome COVID-19-Erkrankter wesentlich beeinflussen könnten (Yang et al., 2025, Dalakas, 2024, Oaklander et al., 2022).

Auch im dreimonatigen *Follow-Up* zeigte sich eine überwiegend fehlende Reversibilität: 82,6 % der initial nachgewiesenen Pathologien persistierten und könnten damit Ausdruck irreversibler Schädigungen sein. Unter Einbeziehung aller überlebenden Patient/-innen, inklusive derer, die kein weiteres Mal an der EPU partizipierten, lag die Prävalenz weiterhin bei 18 %. Bemerkenswert ist, dass bei 21 % der Personen mit unauffälliger *Baseline*-EPU erstmals pathologische Befunde im *Follow-Up* auftraten. Dies spricht für die Möglichkeit einer zeitlich verzögerten Manifestation peripherer Neuropathien im Zusammenhang mit COVID-19.

Einige Arbeiten haben bereits zuvor hohe Prävalenzen neurologischer PNS-Affektionen im Rahmen von COVID-19 nahegelegt, wenn auch die genannten Zahlen deutlich niedriger waren, als in der vorliegenden Arbeit (66% zu 13,7%(Guerrero et al., 2021), 8,9% (Mao et al., 2020), 3,6% (Ibrahim, 2022), 26,5% PNS Beteiligung und 61% Hirnnervenbeteiligung (Hanganu et al., 2023b)). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die meisten dieser Arbeiten keine objektivierbaren, elektrophysiologischen Verfahren einsetzten und somit subklinische Manifestationen häufig unentdeckt blieben.

Darüber hinaus fokussierten viele Studien primär die Akutphase der Infektion. Wie bereits dargelegt, ist es plausibel, dass entsprechende neurologische Auffälligkeiten erst mit zeitlicher Latenz zum initialen Erkrankungsbeginn auftreten.

Daher könnte angeführt werden, dass zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch keine messbaren Veränderungen bestanden. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass ein Großteil der initialen Pathologien subklinisch war: 60,6 % der Patient/-innen mit unauffälligem EDSS (EDSS = 0) zeigten dennoch eine pathologische EPU (Balloff et al., 2023a).

In der Baseline-Untersuchung fanden sich in 65,9 % der Fälle pathologische EPUs, während klinisch nur 46,9 % mindestens ein auffälliges FS aufwiesen (Balloff et al., 2023a). Nach drei Monaten stieg der Anteil klinischer Auffälligkeiten im EDSS, jedoch blieben die meisten Manifestationen weiterhin subklinisch: 79,5 % der Patient/-innen zeigten eine pathologische EPU, gegenüber 62,4 % mit pathologischem EDSS und nur 36,5 % mit subjektiv berichteten neurologischen Symptomen.

Diese Diskrepanz deckt sich mit anderen EPU-gestützten Studien, die ebenfalls hohe Prävalenzen elektrophysiologisch nachweisbarer PNS-Pathologien nach der Akutphase dokumentierten (36,4% PNS-Manifestationen 6 Monate nach Sars-CoV-2 Infektion (Stępień and Pastuszak, 2023); 74% PNS-Manifestationen innerhalb eines Jahres nach Sars-CoV-2 Infektion (Yang et al., 2025)).

Studien zu neurologischen Langzeiteffekten von COVID-19 fokussieren sich vorwiegend auf zentrale Symptome, wie Fatigue oder Kopfschmerzen, oder Aufmerksamkeitsstörungen (Lopez-Leon et al., 2021, Patel et al., 2022, Elboraay et al., 2025). Zu den häufig genannten, persistierenden, peripheren Symptomen, gehören der Verlust des Geruchs- und Geschmacksempfindens, zwei Hirnnervenfunktionen (Natarajan et al., 2023, Blomberg et al., 2021, Perumal et al., 2023, Mao et al., 2020).

Die meisten initialen PNS-Pathologien betrafen das motorische System (34,6 %), während sensorische Befunde seltener waren (21 %) (Balloff et al., 2023a). Ein systematischer Review von Al-Mazidi und Al-Dakhil (2023) zeigt ein ähnliches Muster mit 30,8 % motorischen, aber nur 7 % sensorischen Auffälligkeiten bei den Nervenleitungsbefunden. Im *Follow-Up* stieg die Prävalenz motorischer (47,3 %) und sensorischer (41,7 %) Pathologien in der dieser Arbeit zugrundeliegenden PROGNOSE-Studie deutlich an.

Hirnstamm-Pathologien waren elektrophysiologisch selten nachweisbar, traten jedoch klinisch wesentlich häufiger auf (2,5% pathologische EPUs für das FS Hirnstamm in der Baseline, zu 0% pathologische EPUs für FS Hirnstamm im *Follow-Up* und 19,5% pathologische klinische *Baseline*-Untersuchungen zu 9,5% pathologische Follow-Up-Untersuchungen).

Dagegen fielen die Pathologien in der klinischen Untersuchung für das FS motorisch (21,6% pathologische Untersuchungen für FS motorisch) und FS sensorisch (11,1% pathologische Untersuchungen für FS sensorisch) in der *Baseline*-Untersuchung deutlich geringer aus. Denkbar ist, wie bereits zuvor beschrieben, dass sich diese erst mit zeitlicher Latenz manifestieren.

Dabei zu berücksichtigen ist, dass der FS Hirnstamm mehrere Hirnnervenfunktionen umfasst (Granatov, 2014), die nicht alle durch den Blinkreflex als elektrophysiologisches Surrogat abgebildet werden.

Bei dem Blinkreflex handelt es sich um einen physiologischen Hirnstammreflex, welcher über den N. supraorbitalis, einem Ast des N. trigeminus und den N.facialis als Teil des PNS vermittelt wird. Die Umschaltung des Reflexbogens erfolgt im Hirnstamm, als Teil des ZNS (Bischoff, 2016, Stöhr, 2005). Abhängig von dem Störungsmuster wurden die Pathologien im Blinkreflex in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie demnach als PNS- oder ZNS-Manifestation gewertet.

Unter der Annahme, dass Hirnnervenpathologien den überwiegenden Anteil der COVID-19-assoziierten PNS-Affektionen ausmachen, bietet diese methodische Einschränkung eine

plausible Erklärung für die beobachtete Diskrepanz zwischen klinischen Befunden im FS Hirnstamm und den elektrophysiologischen Ergebnissen.
In der bereits zitierten Übersichtsarbeit von Hanganu et al. (2023b) wurden 1004 COVID-19-Patient/-innen mit klinischen PNS-Auffälligkeiten untersucht. Dabei entfielen 61 % der beschriebenen PNS-Manifestationen auf Hirnnerven, womit diese die häufigste Form peripherer neurologischer Beteiligung darstellten. Auch andere Autoren zählten Hirnnervenpathologien zu den häufigsten PNS-Auffälligkeiten (Mao et al., 2020, Mahdizade Ari et al., 2022, Favas et al., 2020).
So beschreibt eine Übersichtsarbeit von Finsterer et al. (2022) den Nervus oculomotorius, Nervus facialis und Nervus abducens als die am häufigsten betroffenen Hirnnerven im Rahmen COVID-19-assoziierter Hirnnervenneuropathien (Finsterer et al., 2022). Da der Blinkreflex weder den N. oculomotorius noch den N. abducens erfasst, bietet dies eine plausible Erklärung für die geringe Übereinstimmung zwischen klinischen und elektrophysiologischen Befunden in diesem Funktionsbereich, da nur ein geringer Teil der Hirnnervenpathologien überhaupt elektrophysiologisch erfasst wurde.

Die Ergebnisse der PROGNOSE-Studie zeigten, dass Affektionen des PNS im Zusammenhang mit COVID-19 deutlich häufiger auftraten als in der Literatur der frühen Pandemiephase beschrieben. Ein großer Anteil dieser Manifestationen war subklinisch und manifestierte sich zeitverzögert. PNS-Läsionen waren häufig persistierend und konnten sich zum Teil erst Wochen bis Monate nach der Akutinfektion entwickeln.
Es ist daher anzunehmen, dass Studien ohne systematische elektrophysiologische Diagnostik die tatsächliche Prävalenz unterschätzen.
Wie sich die neurologischen Symptome im weiteren Verlauf entwickeln, ist noch ausstehend. Die Studie umfasst weitere Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten, 9 Monaten und 12 Monaten, um Langzeitprognosen für COVID-19 Patienten abschätzen zu können.

4.2 Limitationen der Studie

Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen einige Limitationen der Studie bedacht werden.
Die größte Limitation der Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Zu Beginn der Datenerhebung war vorgesehen, dass Patient/-innen mit einer ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie aufgrund eines anderen Erregers als Kontrollgruppe dienen sollten. Aufgrund der ausgeprägten Präventions- und Hygienemaßnahmen im Rahmen der COVID-19-Pandemie und der hohen Prävalenz der Erkrankung, gab es jedoch wenige Patient/-innen, die mit einer gesicherten Pneumonie aufgrund eines anderen Erregers stationär aufgenommen wurden und die restlichen Studienkriterien erfüllten. Insgesamt konnten bis zum Ende der Datenerhebung 13 Patient/-innen in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Nur drei dieser Patient/-innen partizipierten an den *Follow-Up* Untersuchungen. Wir entschieden uns aufgrund dieser geringen Teilnehmerzahl und damit einhergehenden lückenhaften Datenlage Patient/-innen mit nicht Sars-CoV-2 verursachten Pneumonien nicht als Kontrollgruppe in den Analysen zu berücksichtigen. Daraus resultiert, dass die erarbeiteten Ergebnisse nicht als COVID-19 spezifisch gewertet werden können. Es ist umso wichtiger andere Faktoren, die sich auf das PNS auswirken können zu berücksichtigen, diese werden in dem Kapitel „Charakteristika der Studienpopulation“ näher diskutiert.
Ein weiterer methodischer Limitationsfaktor besteht im Fehlen einer EPU vor der SARS-CoV-2-Infektion. Zwar wurden Patienten mit vorbekannten Affektionen von der Studie ausgeschlossen und es existieren zahlreiche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen COVID-19 und pathologischen Veränderungen des PNS, jedoch lässt sich auf dieser Grundlage keine Kausalität ableiten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass einige der festgestellten Auffälligkeiten bereits präexistent waren.
Um diesem potenziellen Bias entgegenzuwirken, wurden ausschließlich Proband/-innen in die Studie eingeschlossen, bei denen anamnestisch keinerlei neurologische Vorerkrankungen, die sich auf die EPU auswirken könnten vorlagen.
Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Studiendesign um eine explorative Untersuchung handelte. Ziel war es, erste Hinweise auf mögliche neurophysiologische Veränderungen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion zu gewinnen. Dementsprechend wurde auf eine Korrektur für multiples Testen bewusst verzichtet, da der Fokus auf Hypothesengenerierung und nicht auf konfirmatorischer Analyse lag. Die Ergebnisse sind daher als vorläufig zu interpretieren und bedürfen der Validierung in

zukünftigen, systematisch kontrollierten Studien mit größerer Fallzahl und entsprechender Testkorrektur.

Bis zur ersten Analyse der Daten nahmen insgesamt weniger Patient/-innen an der EPU nach drei Monaten teil als an der erstmaligen stationären Untersuchung. 72% der überlebenden Proband/-innen beantworteten nach drei Monaten Fragen zu ihrem Gesundheitszustand, nur 39% der Patient/-innen nahmen zum *Follow-Up* an der neuro(psycho)logischen Untersuchung teil. Mögliche Gründe für das Ausscheiden aus der Studie waren zum Beispiel die Dauer der Anreise, die körperliche Verfassung und Mobilität nach der Entlassung und der mit der Untersuchung verbundene zeitliche Aufwand. Einige Proband/-innen berichteten auch über ein subjektives Unbehagen in Zusammenhang mit den elektrischen Impulsen während der EPU und lehnten diese daher ab.

An dieser Stelle ist auch ein *Self-Selection* Bias nicht auszuschließen, also dass Personen, die sich selbst als neurologisch auffällig empfunden haben, eher an der Nachuntersuchung teilnahmen als solche, die sich vollkommen genesen fühlten.

Jedoch gaben bei der Befragung nur 36,5% der Patient/-innen neurologische Symptome an, ein Großteil der Patient/-innen hat sich also zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung subjektiv wieder gesund gefühlt. Zudem wurden die neurologischen Auffälligkeiten in ähnlichem Maße von Patient/-innen, die nicht an der Nachuntersuchung teilnahmen und nur Fragen beantworteten, zurückgemeldet, wie von Patient/-innen, die daran partizipierten (36,5% zu 36,8%). Hinsichtlich der demographischen Charakteristika waren sich die Patientenkollektive von der *Baseline* und *Follow-Up* Untersuchung ebenfalls sehr ähnlich, sodass systematische Unterschiede zwischen an *Follow-Ups* Teilnehmenden und Nicht-Teilnehmenden eher unwahrscheinlich erschienen.

Bislang wurde das Augenmerk besonders auf neurologische Komplikationen gelenkt, die während des stationären Aufenthaltes der COVID-Patient/-innen auftraten. Es gilt herauszufinden, wie es sich mit den neurologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit milden Verläufen verhält, die ambulant behandelt wurden oder gar nicht ärztlich vorstellig wurden. Aufgrund der Quarantäne-Maßnahmen im Rahmen der Pandemiebewältigung, war es uns im Rahmen dieser Studie leider nicht möglich eine entsprechende Kohorte zu untersuchen. Jedoch gewährte das ausgewählte Patientenkollektiv eine apparative Untersuchung unter einheitlichen Bedingungen im Rahmen des stationären Settings und somit eine bessere Standardisierbarkeit der Untersuchung. Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich daher nur auf das Patientenkollektiv im stationären Setting.

Vorausgegangene Studien legten bereits nahe, dass neurologische Manifestationen bei schwerer erkrankten und somit hospitalisierungspflichtigen Patienten häufiger auftreten, als bei Patienten mit milden Verläufen (Mao et al., 2020, Radwan et al., 2022).
Weiterhin partizipierten primär ungeimpfte Patient/-innen mit den zwischen 2020 und 2022 dominanten Virusvarianten an der Studie. Es bleibt unklar, inwiefern die Ergebnisse auf aktuelle Virusvarianten und geimpfte Patient/-innen übertragbar sind. Diesen Fragestellungen könnten sich zukünftig weitere Studien widmen.

4.3 Charakteristika der Studienpopulation

Trotz der objektiven und systematischen Datenerhebung ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz von PNS-Affektionen in der vorliegenden Studie überschätzt wurde.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie war ausschließlich auf hospitalisierte und damit schwer betroffene Patient/-innen begrenzt. Es ist anzunehmen, dass Patient/-innen bei denen aufgrund von COVID-19 ein Krankenhausaufenthalt notwendig wird, oft weitere Komorbiditäten haben, die wiederum mit einem schlechten neurologischen Outcome korrelieren (Whittaker et al., 2020b).

Mögliche Komorbiditäten oder Einflussfaktoren auf die Neurographie des PNS, wären zum Beispiel ein vorbestehender Diabetes mellitus, toxische (z.B. medikamenteninduzierte) Neuropathien, Kompressionsneuropathien (zB. Einklemmungsneuropathien durch die Lagerung auf Intensivstation) und autoimmune Prozesse (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) (FINSTERER et al., 2021b).

Zum letztgenannten finden sich einige Fallberichte, die eine Assoziation von COVID-19 und dem Guillain-Barré-Syndrom nahelegen, wobei bislang allenfalls eine Assoziation aber kein kausaler Zusammenhang einer Sars-Cov-2 Infektion und der Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms nachgewiesen werden konnte (Finsterer et al., 2021a, Toscano et al., 2020, Whittaker et al., 2020a, Trujillo Gittermann et al., 2020, Bentley et al., 2022).

Zwar wurden Patient/-innen mit bekannten, neurologischen Vorerkrankungen, die die EPU beeinflussen, ausgeschlossen; dennoch ist anzunehmen, dass bei einzelnen Teilnehmenden bereits vorbestehende, zum Zeitpunkt der *Baseline*-Untersuchung jedoch möglicherweise noch nicht diagnostizierte PNS-Pathologien vorlagen.

Diese Annahme wird durch den hohen Anteil subklinischer Befunde gestützt: Bei 46,5 % der Patient/-innen mit pathologischer EPU in der *Baseline*-Untersuchung bestanden keine korrespondierenden klinischen Auffälligkeiten in der neurologischen körperlichen Untersuchung (Balloff et al., 2023a). Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass elektrophysiologisch nachweisbare PNS-Veränderungen bereits vor der SARS-CoV-2-Infektion vorhanden waren und aufgrund eines asymptomatischen Verlaufs klinisch nicht erfasst wurden.

Auch Patient/-innen mit Diabetes mellitus, bei denen keine Polyneuropathie bekannt war, wurden in die Studie eingeschlossen. Wie die Analysen der Baseline-Daten zeigen konnten, blieb die Prävalenz der PNS-Pathologien jedoch unter Bereinigung der Daten von Patient/-innen mit Diabetes mellitus ähnlich hoch mit 64% gegenüber 66% Prävalenz in der

Gesamtkohorte (Balloff et al., 2023b). Das deutet darauf hin, dass ein echter Zusammenhang zwischen einer COVID-19 und Nervenschäden des PNS besteht.

Insbesondere bei Patient/-innen mit Intensivaufenthalt ist naheliegend, dass Komplikationen, die das periphere Nervensystem betreffen, multifaktoriell betrachtet werden müssen. Differentialdiagnostisch kommt bei Patient/-innen mit Intensivaufenthalt auch eine *critical illness Polyneuropathie* als Ursache der Auffälligkeiten in Betracht. Diese manifestiert sich meist als schlaffe, symmetrische Parese, welche im Rahmen einer schweren Erkrankung mit Intensivaufenthalt auftritt (Zhou et al., 2014). Die Prävalenz wird je nach Quelle mit 25-80% aller Intensivpatienten angegeben (Zhou et al., 2014, Senger and Erbguth, 2017, Schorl et al., 2009).
Der Anteil intensivpflichtiger Patient/-innen in der Studie war jedoch relativ gering mit 7,6%. Bei der Mehrheit der Proband/-innen konnte daher eine intensivbehandlungsassoziierte Affektion der Nervenfunktion ausgeschlossen werden.
Auch wenn eine Kausalität aufgrund des Studiendesigns nicht hergestellt werden kann, gibt es einige Hinweise, dass COVID-19 dennoch einen relevanten Einfluss auf das neurologische *Outcome* von Patient/-innen hat.
In einer Studie, in der klinische und elektrophysiologische Daten von Patient/-innen mit einer auf der Intensivstation erworbenen Neuropathie zwischen Patienten mit COVID-19 und anderen Krankheiten verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass in der COVID-19-Kohorte deutlich mehr CIP auftraten (Frithiof et al., 2021).
Zudem machten Taga and Lauria (2022) in ihrem Review darauf aufmerksam, dass COVID-Patient/-innen mit invasiver Beatmung in Bauchlagerung häufiger Einklemmungsneuropathien entwickelten, als Studienkollektive vor der COVID-Pandemie. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass COVID die Vulnerabilität peripherer Nerven erhöht (Taga and Lauria, 2022).
Ferner zu berücksichtigen ist, dass sich die Verläufe von COVID-19 im Laufe der Pandemie, durch verschiedene Mutationen des Virus, Impfungen und neue therapeutische Ansätze veränderten. Zwar wurden einige dieser Faktoren im Rahmen der Kohorten Charakteristika dokumentiert, jedoch konnten bislang zu wenig Proband/-innen eingeschlossen werden, um valide Aussagen über die Analysen einzelner Subgruppen treffen zu können. Darin liegt eine weitere Fragestellung, welcher sich weitere Dissertationen in deskriptiver Form, basierend auf Daten dieser Studie, die noch nach Abschluss der Analysen für diese Promotionsarbeit gewonnen wurden, annehmen.

4.4 Die prognostische Aussagekraft der EPU des PNS im Hinblick auf das klinische Outcome des Patienten nach drei Monaten

4.4.1 Korrelation von EPU des PNS und der klinischen Untersuchung

In der *Baseline*-Untersuchung zeigte sich nur eine begrenzte Übereinstimmung zwischen klinischen Pathologien und elektrophysiologischen Befunden des PNS. Von den Patient/-innen, die an der EPU des PNS teilnahmen und Defizite in der klinisch-neurologischen Untersuchung verzeichneten (EDSS > 0), wiesen lediglich 65,5 % ein korrespondierendes pathologisches Ergebnis in der EPU des PNS auf (38 von 58 Patient/-innen) (Balloff et al., 2023a). Gleichzeitig imponierte ein relevanter Anteil subklinischer Manifestationen mit elektrophysiologisch nachweisbaren PNS-Pathologien ohne klinisches Korrelat: 51,3 % der Patient/-innen mit unauffälliger neurologischer Untersuchung (EDSS = 0) zeigten dennoch eine pathologische EPU des PNS (40 von 78 Patient/-innen) (Balloff et al., 2023a).

Auch bei differenzierter Betrachtung der einzelnen FS ergab sich überwiegend eine geringe Übereinstimmung zwischen klinischen und elektrophysiologischen Befunden. So zeigten lediglich 4,2 % der Patient/-innen mit klinischen Auffälligkeiten im FS Hirnstamm ein entsprechendes elektrophysiologisches Korrelat (1 von 24) (Balloff et al., 2023a). Eine denkbare Ursache für die Diskrepanz der Befunde wäre, dass der Blinkreflex nicht alle Hirnnerven adressiert, die durch das FS erfasst werden, wie im vorherigen Kapitel „Prävalenzen und Charakteristika der Pathologien des peripheren Nervensystems im Verlauf von drei Monaten“ bereits erläutert.

Auch im FS Motorisch ist die Übereinstimmung der Befunde mit 29,2% eher gering (7 Patient/-innen von 24 Untersuchten mit FS-Motorisch >0 zeigten eine pathologische EPU des PNS im motorischen System). Gleiches gilt für das FS Sensorisch mit 31,2% (5 Patienten von 16 Patient/-innen mit FS-Sensorisch >0 zeigten eine pathologische EPU des PNS im sensorischen System) (Balloff et al., 2023a).

In der Rekonvaleszenzphase zeigte sich insgesamt eine tendenziell stärkere Übereinstimmung zwischen elektrophysiologischen Befunden und klinisch-neurologischen Auffälligkeiten. So wiesen 86,7 % der Patientinnen und Patienten mit einem EDSS > 0 pathologische Befunde in der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) des peripheren Nervensystems auf (26 von 30).

Bei der differenzierten Analyse der FS ergab sich jedoch weiterhin eine begrenzte Übereinstimmung zwischen klinischen Auffälligkeiten und elektrophysiologischen

Korrelaten. So zeigte keiner der acht Patient/-innen mit einem FS Hirnstamm > 0 einen entsprechenden pathologischen Befund in der Blinkreflexuntersuchung. Im FS Motorisch fanden sich lediglich bei 22,2 % der klinisch auffälligen Proband/-innen korrespondierende elektrophysiologische Veränderungen. Entsprechend konnten im funktionellen System Sensorisch klinische Defizite nur bei 33,3 % der Betroffenen elektrophysiologisch nachvollzogen werden.
Dem gegenüber wiesen 55,6 % der Patient/-innen ohne klinisch manifeste neurologische Defizite im *Follow-Up* (EDSS=0) dennoch pathologische elektrophysiologische Befunde auf (5 von 9), was auf das Fortbestehen subklinischer peripher-neurologischer Veränderungen hinwies.

Folglich korreliert die EPU des PNS eher wenig mit dem EDSS zu dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die EPU als Untersuchung auf wenige einzelne Nerven beschränkt ist und komplexe Systeme und Funktionen nicht annähernd abbilden kann. Konsekutiv hat die klinische Untersuchung der Patient/-innen weiterhin einen großen Stellenwert, um pathologische Werte in der apparativen Diagnostik richtig einzuordnen. Dennoch kann die EPU Hinweise auf subklinische Manifestationen geben, die sich im Frühstadium noch nicht in der körperlichen Untersuchung manifestieren.

Eine methodische Einschränkung ergibt sich jedoch hinsichtlich des EDSS als *Evaluations*-System peripherer Neuropathien. Wie bereits in dem Kapitel „Material und Methoden“ erwähnt, ist der EDSS nicht für periphere Neuropathien validiert. Typische Symptome peripherer Neuropathien, wie beispielsweise distale Schwäche sind zwar Teil des Bewertungssystems, könnten jedoch weniger sensitiv erfasst worden sein. Dies könnte den hohen Anteil subklinischer Manifestationen erklären, da einige Symptome möglicherweise nicht suffizient durch den EDSS abgebildet werden konnten.
Zur Quantifizierung und Operationalisierung der klinischen Einschränkung durch periphere Neuropathien hat sich insbesondere der INCAT etabliert (Breiner et al., 2014).
Hinsichtlich des Studiendesigns zeigte der EDSS gegenüber dem INCAT jedoch einen entscheidenden Vorteil in der feineren Abstufung der neurologischen Defizite, sowie im Hinblick auf die globale Erfassung neurologischer Manifestationen im Rahmen der funktionellen Systeme.

Dies führte insbesondere im frühen Krankheitsstadium zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber subtilen neurologischen Defiziten verglichen zum INCAT. Der INCAT verfügt im Gegensatz zum EDSS über ein gröberes ordinales System und hat daher eine geringere Sensitivität für kleine Veränderungen.
Ein weiterer Vorteil bestand darin, dass der EDSS weit verbreitet und gut standarisiert ist, sodass auch ein Vergleich mit anderen Studienpopulationen vereinfacht erschien, einschließlich weiterer Analysen des ZNS, die im Rahmen anderer Arbeiten aus der zugrundeliegenden Studie resultierten.

4.4.2 Die EPU des PNS in der Baseline-Untersuchung als prognostischer Faktor

In der Studie konnte gezeigt werden, dass Korrelationen zwischen einer auffälligen EPU zum Zeitpunkt der Hospitalisierung und neurologischen Auffälligkeiten im *Follow-Up* bestehen. Insbesondere das Vorliegen einer PNS-Affektion in der Elektroneurographie zu Studienbeginn erhöhte das Risiko für das Vorliegen motorischer Defizite im EDSS nach 3 Monaten. Diese Beobachtung war sowohl für die Gesamtstichprobe (Odd's ratio NCS Pathologie (alle): 10,56 (1,21-1390,98), p=0,029), als auch für die Subgruppe der Patienten ohne Intensivaufenthalt (Odd's ratio NCS Pathologie (keine ITS): 9,55 (1,05-1267,79), p=0,044) signifikant.
Zudem ging eine erhöhte sensible Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ulnaris in der initialen Untersuchung mit einem geringeren Risiko für sensorische Defizite in der Follow-Up Untersuchung einher (Odd's ratio sCV N. ulnaris: 0,90 (0,79-0,99), p=0,026).
Folglich konnte die EPU des PNS in der Hospitalisierungsphase als Indikator für das neurologische *Outcome* der Patient/-innen nach 3 Monaten dienen und besaß somit einen prädiktiven Wert.
Patient/-innen mit einem höheren Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome könnten mit dieser Diagnostik somit zukünftig früher identifiziert werden und frühzeitig entsprechenden Maßnahmen und Therapieansätzen zugeführt werden.
Die Empfehlung zur antiviralen Behandlung von Patient/-innen, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf bürgen, haben sich bereits in der aktuellen Leitlinie zur Therapie

von COVID-19 etablieren können. Auch Ansätze zur immunmodulatorischen Therapie mit Corticosteroiden und Biologicals sind mittlerweile Teil der Empfehlung bei kritisch kranken COVID-19 Patient/-innen mit progredientem Verlauf (Kluge, 2022).
Bezüglich neurologischer Manifestationen, gibt es aktuell noch keine spezifische Therapie. Jedoch gibt es bereits Berichte von individuellen Heilversuchen, mit intravenösen Immunglobulinen, Corticosteroiden und Plasmapherese (Finsterer et al., 2022, Bureau et al., 2020, Oaklander et al., 2022), sodass eine gezieltere Therapie neurologischer Affektionen bei Patient/-innen mit hohem Risikopotenzial für ein schlechtes neurologisches Outcome zukünftig zumindest denkbar wäre.
Ferner ist einzuräumen, dass die EPU nicht flächendeckend in Krankenhäusern implementiert ist und entsprechender Gerätschaften und ausgebildetem Fachpersonal bedarf, um standarisierte Untersuchungen durchführen zu können. Es ist demnach anzuzweifeln, ob eine routinemäßige Untersuchung COVID-19 erkrankter Patient/-innen flächendeckend realisierbar wäre. Das elektrophysiologische *Screening* klinisch neurologisch nicht auffälliger Patient/-innen könnte zudem zu Fehldiagnosen führen, da die EPU keine Rückschlüsse auf die Genese der Pathologien zulässig macht. Dies könnte zu dem Dilemma führen, dass viele formal pathologische, subklinische Befunde verzeichnet werden, die beispielsweise keine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen und deren Genese nicht eindeutig auf die Sars-CoV-2 Infektion zurückgeführt werden kann.
Andererseits könnten Patient/innen, die ein hohes Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome vorweisen früh identifiziert und Therapien zugeführt werden. Im besten Falle könnten so eventuell sogar schwerwiegende neurologische Defizite verhindert werden.
Ein Vorteil gegenüber der klinischen neurologischen Untersuchung, für die es lediglich die personellen Gegebenheiten bedarf, besteht in der geringeren Untersucher-Abhängigkeit und somit besser objektivierbaren Befundlage.
Dennoch müssen auch in dieser Untersuchungsmodalität Störeinflüsse berücksichtigt werden. Beispielsweise könnte eine Sedierung bei beatmeten Intensivpatienten Einfluss auf die Nervenleitgeschwindigkeit haben.

Insgesamt ist die Untersuchung wenig invasiv und birgt nur wenige Kontraindikationen, sowie mögliche Komplikationen. Es handelt sich somit um eine sichere Untersuchung, die keinen allzu großen Zeitaufwand bedarf und in der Regel komplikationslos durchgeführt werden kann. Dennoch sollte vor dem Hintergrund der teils geringen Personalressourcen im

Gesundheitssystem im Sinne der Ressourcenverteilung erwogen werden, welche Patient/-innen einer solchen Untersuchung zugeführt werden sollten.

Bezogen auf die Mortalität scheinen auch simple, klinische, allgemeine Schweregrad-Scores, wie der MRS und der WHO-Score einen prognostischen Wert zu besitzen (Balloff et al., 2023b). Hinsichtlich neurologischer Defizite nach drei Monaten konnte jedoch bislang noch kein *Score* etabliert werden, der die Prognose der Patienten zuverlässig abbilden kann. Die EPU scheint folglich zum aktuellen Zeitpunkt am besten geeignet, um das neurologische *Outcome* der Patienten nach 3 Monaten vorhersagen zu können.
Dies könnte von erheblicher Relevanz sein, wenn es um die frühzeitige Identifikation und Prävention schwerer Krankheitsverläufe bei Risikopatienten geht. Ein gezielter Einsatz der EPU als prognostisches Instrument erscheint daher sinnvoll. Möglicherweise könnte es, empfehlenswert sein, die Anwendung der Neurographie auf Patient/-innen zu beschränken, die ein entsprechendes Risikoprofil für ein schlechtes neurologisches Outcome aufweisen, oder beispielsweise einen rasch progredienten, schweren Verlauf zeigen. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung, um dieses Risikoprofil besser zu charakterisieren. Im Rahmen anderer Arbeiten zu der zugrundeliegenden Studie, wurde bereits in deskriptiver Weise versucht sich diesem Risikoprofil anzunähern.

4.5 Forschungsausblick

Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse dieser Arbeit ergeben sich mehrere zentrale Forschungsperspektiven.

Um die hier beschriebenen Zusammenhänge weiter zu validieren, sind groß angelegte prospektive Studien erforderlich, die elektrophysiologische Untersuchungen systematisch und standardisiert in der Akutphase, sowie in langfristigen *Follow-Up*-Intervallen durchführen und über eine Kontrollgruppe verfügen. Nur durch die Erhebung großer und heterogener Fallzahlen lassen sich robuste Aussagen zu Inzidenz, Risikofaktoren und Persistenz neurologischer Veränderungen im Rahmen von COVID-19 treffen. Dies schließt sowohl Patient/-innen mit schweren als auch mit moderaten Verläufen ein, da sich bisherige Untersuchungen insbesondere mit hospitalisierten Gruppen beschäftigten und ambulante Verläufe kaum abbildeten. Durch das Ende der Pandemie, Impfungen und Herdenimmunität haben sich die strukturellen und logistischen Rahmenbedingungen für die ambulante Untersuchung milderer Krankheitsverläufe inzwischen deutlich verändert, sodass die systematische Erforschung dieser Patientengruppe nun realistisch umsetzbar erscheint. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung der der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studie war dies noch nicht möglich.

Zudem sollten zukünftige Studien strukturiert zwischen verschiedenen Phänotypen neuropathischer Schädigungen unterscheiden, wie axonalen, demyelinisierenden oder Small-Fiber-Neuropathien. Letztere wurden bereits in Long-COVID-Kohorten nachgewiesen und könnten Hinweise auf die Pathogenese von Long-COVID liefern (Oaklander et al., 2022, Donadio et al., 2025, Dalakas, 2024).

Auch wenn die vorliegenden Daten eine Assoziation zwischen COVID-19 und PNS-Schädigungen nahelegen, bleibt der pathophysiologische Zusammenhang unzureichend geklärt. Die Literatur deutet auf mehrere potenzielle Mechanismen hin, darunter autoimmun vermittelte Prozesse (z.b. Anti-Gangliosid-Antikörper (Maguire et al., 2025); (Ariño et al., 2022), endothelialer Schaden, Mikrothrombosierungen (Chang, 2021, Ahamed and Laurence, 2022, Lui et al., 2024) oder generalisierte neuroinflammatorische Reaktionen (Moen et al., 2025, Sherif et al., 2023, Andalib et al., 2021).

Künftige Studien sollten daher immunologische und molekulare Biomarker integrieren, um Risikopatienten früh zu identifizieren und Mechanismen systematisch zu charakterisieren.

Während symptomatische Behandlungen neuropathischer Schmerzen etabliert sind, existieren bislang kaum kontrollierte Studien zu kausalen Therapien COVID-assoziierter Neuropathien. Erste Daten aus Fallserien und kohortenbasierten Analysen deuteten darauf hin, dass immunmodulatorische Therapien wie intravenöse Immunglobuline (IVIG) in ausgewählten Fällen zu klinischen Verbesserungen führen können (Morse et al., 2025, Oaklander et al., 2022).

Vor diesem Hintergrund sollten kontrollierte Interventionsstudien prüfen, ob früh identifizierte elektrophysiologische Pathologien im Verlauf gezielt behandelt werden können, um Progression und Chronifizierung zu verhindern. Ein multimodaler Ansatz - bestehend aus immunmodulatorischen Therapien, gezielter Schmerztherapie, physiotherapeutischen Programmen und autonomen Trainingsregimen – könnte dabei vielversprechend sein und sollte systematisch evaluiert werden.

Da ein Großteil der PNS-Auffälligkeiten über mindestens drei Monate persistierte, sind Langzeitdaten über sechs Monate, ein Jahr oder länger erforderlich. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie schließt daher bereits einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ein. Künftige Forschungsansätze sollten ebenfalls kombinierte Outcome-Systeme nutzen, die sowohl objektive elektrophysiologische Messungen als auch patientenberichtete Parameter (neuropathische Schmerzen, Fatigue, autonome Symptome, Lebensqualität) berücksichtigen.

Es sollte weiter validiert werden, ob elektrophysiologische Pathologien als Frühmarker späterer klinisch relevanter Beschwerden dienen können und somit als prognostische Instrumente in Klinik und Rehabilitation.

Durch das bessere Verständnis der Erkrankung könnten Rehabilitationsmaßnahmen zielorientierter und frühzeitiger geplant werden und Therapieziele realistischer abgesteckt werden.

Eine zentrale Aufgabe zukünftiger Forschung ist die Identifikation belastbarer Biomarker, die die Ausprägung, Persistenz oder Therapierantwort von PNS-Schädigungen nach COVID-19 vorhersagen können. Neben immunologischen Markern könnten auch genetische Prädispositionsfaktoren und metabolische Parameter (z.B. Diabetes, Mikrozirkulationsstörungen) stärker berücksichtigt werden, da sie die Vulnerabilität des peripheren Nervensystems beeinflussen könnten (Ponirakis et al., 2025, Taylor et al., 2023).

Es müssen noch weitere Daten zur Epidemiologie, Pathologie und Klinik erhoben werden, um ein aussagekräftiges Gesamtbild bezüglich der PNS-Manifestationen zu erhalten.

Konstante und starke Korrelationen zwischen spezifischen, neurologischen Syndromen und COVID-19 in zukünftigen Studien, sowie die Etablierung weiterer labordiagnostischer, elektrophysiologischer und bildgebender Biomarker zur Abschätzung des Verlaufs, könnte die Beschreibung eines kausalen Zusammenhangs in der Zukunft stützen.

Aufgrund der hohen Prävalenz von Sars-CoV-2 Infektionen, könnte es weiterhin Sinn ergeben bei bestimmten neurologischen Befundkonstellationen an eine Sars-CoV-2 Infektion zu denken und diese niederschwellig auszuschließen. Ebenso sollte andersherum bei einer bestehenden COVID-19 neurologische Erscheinungen mitberücksichtigt werden.

Hinzu kommt, dass neue Varianten des Virus weitere Selektionsvorteile entwickeln könnten und zum Beispiel die Eigenschaften des Neurotropismus und der PNS Invasion verbessert haben könnten (Taga and Lauria, 2022).

Die zukünftige Forschung sollte daher darauf abzielen, pathophysiologische Mechanismen aufzuklären, therapeutische Optionen zu validieren und langfristige Krankheitsverläufe systematisch abzubilden. Dies bildet die Grundlage für präzisere Diagnostik, individualisierte Therapie und eine verbesserte Versorgung von COVID-19-Erkrankten mit neurologischen Komplikationen.

4.6 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten machen folgende Schlussfolgerungen zulässig:

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass periphere Nervenaffektionen bei Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem COVID-19-Verlauf eine hohe Prävalenz aufweisen (Balloff et al., 2023a).

Periphere Nervenaffektionen wurden sowohl während der akuten Erkrankungsphase (Balloff et al., 2023a) als auch im Abstand von mindestens drei Monaten beobachtet. Es handelte sich folglich um persistierende neurologische Defizite, zumindest über eine Latenz von drei Monaten nach Manifestation von COVID-19 Symptomen.

Darüber hinaus zeigten die Daten, dass das Vorliegen einer PNS-Pathologie in der elektrophysiologischen Untersuchung zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes mit dem Auftreten motorischer Auffälligkeiten im Zeitraum von drei Monaten nach Entlassung assoziiert war.

Folglich könnte die EPU des PNS einen prognostischen Wert für COVID-19-Erkrankte in Bezug auf deren Krankheitsverlauf haben und Hinweise für eine klinische Verschlechterung der Patient/-innen im Verlauf liefern.

Die der Arbeit zugrundeliegenden Daten machen nur deskriptive Erkenntnisse zulässig, da eine Kontrollgruppe fehlte. Jegliche Schlussfolgerung auf einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen COVID-19 und Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems bleibt daher vorläufig zu mutmaßen.

Dies hebt die Relevanz umfassenderer, kontrollierter, prospektiver, epidemiologischer Studien hervor, die große Populationen einschließen und somit die Inzidenz solcher Auffälligkeiten besser quantifizierbar machen und die Verläufe von COVID-19 besser charakterisieren.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass elektrophysiologische Untersuchungen im Kontext von COVID-19 ein prognostisches Potenzial besitzen und dass Affektionen des peripheren Nervensystems einen relevanten Bestandteil postakuter Krankheitsverläufe darstellen.

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Elektroneurographie des Nervus suralis 22
Abbildung 2: Schematische Darstellung der sensiblen Elektroneurographie des Nervus ulnaris 23
Abbildung 3: Schematische Darstellung der motorischen Elektroneurographie des Nervus tibialis 24
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektroneurographie des Nervus ulnaris..... 25
Abbildung 5: Patientenrekrutierung 30
Abbildung 6: Gegenüberstellung von PNS-Pathologien der EPU und Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung zur Baseline und Follow-Up Untersuchung in absoluten Zahlen, bezogen auf die Gesamtzahl der an der jeweiligen Untersuchung teilnehmenden Patient/-innen 39
Abbildung 7: PNS Pathologien in der EPU zur Baseline und zur Follow-Up Untersuchung in absoluten Zahlen. 39
Abbildung 8: Pathologien in den Funktionellen Systemen in der Baseline-Untersuchung in Prozent [%] 44
Abbildung 9: Pathologien in den Funktionellen Systemen in der Follow-Up Untersuchung in Prozent [%] 44
Abbildung 10: Pathologien in der EPU des PNS zur Baseline-Untersuchung in Prozent [%]..... 45
Abbildung 11: Pathologien in der EPU des PNS zum Follow-Up in Prozent [%] 45
Abbildung 12: Odd's Ratio's für einen EDSS >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall... 47
Abbildung 13: Odd's Ratio's für den FSS pyramidal >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung 48
Abbildung 14: Odd's Ratio's für den FSS pyramidal >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf den Rohdaten der Baseline-Untersuchung 49
Abbildung 15: Odd's Ratio's für den FSS sensorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung 50
Abbildung 16:Odd's Ratio's für einen FSS sensorisch >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf der Analyse der Rohdaten der Baseline-Untersuchung..... 51
Abbildung 17: Odd's Ratio's für den FSS Hirnstamm >0 in der Follow-Up Untersuchung mit 95% Konfidenz-Intervall in logarithmischer Skalierung basierend auf den Rohdaten der Untersuchung 53
Abbildung 18: Symptom Fragebogen zu den Follow-Up Untersuchungen 87

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EDSS modifiziert nach Kurtzke 1983 16
Tabelle 2: INCAT arm disability score, modifiziert und übersetzt nach PolyNeuroExchange (2025) 17
Tabelle 3: INCAT leg disability score, modifiziert und übersetzt nach PolyNeuroExchange (2025) 18
Tabelle 4: MRS modifiziert nach van Swieten et al. (1988) 19
Tabelle 5: Normwerte Elektrophysiologische Untersuchung peripherer Nerven..... 26
Tabelle 6: Normwerte: Blinkreflex..... 26
Tabelle 7: Klinische und demographische Charakteristika des Patientenkollektivs; modifiziert nach (Balloff et al., 2023b) 33
Tabelle 8: Klinische und demographische Charakteristika des Patientenkollektivs zu den Follow-Up Untersuchungen; modifiziert nach (Balloff et al., 2023b) 36
Tabelle 9: Prävalenzen neurologischer Auffälligkeiten in Fragebogen, klinischer Untersuchung und EPU zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und nach 3 Monaten, modifiziert nach (Balloff et al., 2023b).... 37
Tabelle 10: PNS Pathologien in der Baseline und in der Follow-Up Untersuchung unterteilt nach funktionellen Systemen und subjektiven neurologischen Symptomen, modifiziert nach Balloff et al., 2023 42
Tabelle 11: WHO clinical progression scale, modifiziert und übersetzt nach WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection (2020) 88
Tabelle 12:Barthel-Index modifiziert nach Mahoney and Barthel (1965) 90

Literaturverzeichnis

AHAMED, J. & LAURENCE, J. 2022. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *The Journal of Clinical Investigation,* 132.

ANDALIB, S., BILLER, J., DI NAPOLI, M., MOGHIMI, N., MCCULLOUGH, L. D., RUBINOS, C. A., O'HANA NOBLEZA, C., AZARPAZHOOH, M. R., CATANESE, L., ELICER, I., JAFARI, M., LIBERATI, F., CAMEJO, C., TORBEY, M. & DIVANI, A. A. 2021. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Current Neurology and Neuroscience Reports,* 21**,** 9.

ARIÑO, H., HEARTSHORNE, R., MICHAEL, B. D., NICHOLSON, T. R., VINCENT, A., POLLAK, T. A. & VOGRIG, A. 2022. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol,* 269**,** 2827-2839.

ASHRAF, M. & SAJED, S. 2020. Seizures Related to Coronavirus Disease (COVID-19): Case Series and Literature Review. *Cureus,* 12**,** e9378.

BALLOFF, C., BANDLOW, C., BERNHARD, M., BRANDENBURGER, T., BLUDAU, P., ELBEN, S., FELDT, T., HARTMANN, C. J., HEINEN, E., INGWERSEN, J., JANSEN, C., JENSEN, B.-E. O., KINDGEN-MILLES, D., LUEDDE, T., PENNER, I.-K., SLINK, I., STRAMM, K., TELKE, A.-K., TIMM, J., VETTERKIND, L., VOLLMER, C., WOLFF, G., SCHNITZLER, A., MEUTH, S. G., GROISS, S. J. & ALBRECHT, P. 2023a. Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments. *Scientific Reports,* 13**,** 19619.

BALLOFF, C., BANDLOW, C., BERNHARD, M., BRANDENBURGER, T., BLUDAU, P., ELBEN, S., FELDT, T., HARTMANN, C. J., HEINEN, E., INGWERSEN, J., JANSEN, C., JENSEN, B. O., KINDGEN-MILLES, D., LUEDDE, T., PENNER, I. K., SLINK, I., STRAMM, K., TELKE, A. K., TIMM, J., VETTERKIND, L., VOLLMER, C., WOLFF, G., SCHNITZLER, A., MEUTH, S. G., GROISS, S. J. & ALBRECHT,

P. 2023b. Prevalence and prognostic value of neurological affections in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 based on objective assessments. *Sci Rep,* 13**,** 19619.
BENTLEY, S. A., AHMAD, S., KOBEISSY, F. H. & TOKLU, H. Z. 2022. Concomitant Guillain-Barré Syndrome and COVID-19: A Meta-Analysis of Cases. *Medicina (Kaunas),* 58.
BISCHOFF, C. 2016. *<<Das>> EMG-Buch EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort,* Stuttgart u.a., Thieme.
BLOMBERG, B., MOHN, K. G., BROKSTAD, K. A., ZHOU, F., LINCHAUSEN, D. W., HANSEN, B. A., LARTEY, S., ONYANGO, T. B., KUWELKER, K., SÆVIK, M., BARTSCH, H., TØNDEL, C., KITTANG, B. R., COX, R. J. & LANGELAND, N. 2021. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med,* 27**,** 1607-1613.
BREINER, A., BARNETT, C. & BRIL, V. 2014. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve,* 50**,** 164-9.
BUREAU, B. L., OBEIDAT, A., DHARIWAL, M. S. & JHA, P. 2020. Peripheral Neuropathy as a Complication of SARS-Cov-2. *Cureus,* 12**,** e11452.
CHANG, J. C. 2021. COVID-19 Sepsis: Pathogenesis and Endothelial Molecular Mechanisms Based on "Two-Path Unifying Theory" of Hemostasis and Endotheliopathy-Associated Vascular Microthrombotic Disease, and Proposed Therapeutic Approach with Antimicrothrombotic Therapy. *Vascular Health and Risk Management,* 17**,** 273-298.
CHEN, C., HAUPERT, S. R., ZIMMERMANN, L., SHI, X., FRITSCHE, L. G. & MUKHERJEE, B. 2022. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis,* 226**,** 1593-1607.
CHEN, Y., KLEIN, S. L., GARIBALDI, B. T., LI, H., WU, C., OSEVALA, N. M., LI, T., MARGOLICK, J. B., PAWELEC, G. & LENG, S. X. 2021. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev,* 65**,** 101205.

DALAKAS, M. C. 2024. Post-COVID Small Fiber Neuropathy, Implications of Innate Immunity, and Challenges on IVIG Therapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,* 11**,** e200248.

DONADIO, V., INCENSI, A., FURIA, A., PARISINI, S., COLACI, F., GIANNOCCARO, M. P., MORELLI, L., RICCIARDIELLO, F., DI STASI, V., DE MARIA, A., RIZZO, G. & LIGUORI, R. 2025. Small fiber neuropathy associated with COVID-19 infection and vaccination: A prospective case-control study. *Eur J Neurol,* 32**,** e16538.

ELBORAAY, T., EBADA, M. A., ELSAYED, M., ABOELDAHAB, H. A., SALAMAH, H. M., RAGEH, O., ELMALLAHY, M., ABOELFARH, H. E., MANSOUR, L. S., NABIL, Y., ELTAWAB, A. K. A., ATWAN, H. & ALKANJ, S. 2025. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients. *BMC Neurology,* 25**,** 250.

ELLUL, M. A., BENJAMIN, L., SINGH, B., LANT, S., MICHAEL, B. D., EASTON, A., KNEEN, R., DEFRES, S., SEJVAR, J. & SOLOMON, T. 2020. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology,* 19**,** 767-783.

ESAKANDARI, H., NABI-AFJADI, M., FAKKARI-AFJADI, J., FARAHMANDIAN, N., MIRESMAEILI, S. M. & BAHREINI, E. 2020. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online,* 22**,** 19.

FAVAS, T. T., DEV, P., CHAURASIA, R. N., CHAKRAVARTY, K., MISHRA, R., JOSHI, D., MISHRA, V. N., KUMAR, A., SINGH, V. K., PANDEY, M. & PATHAK, A. 2020. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci,* 41**,** 3437-3470.

FINSTERER, J., SCORZA, F. A. & FIORINI, A. C. 2021a. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barre syndrome in 62 patients. *European journal of neurology,* 28**,** e10-e12.

FINSTERER, J., SCORZA, F. A., SCORZA, C. & FIORINI, A. 2022. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci,* 22**,** 39-45.

FINSTERER, J., SCORZA, F. A., SCORZA, C. A. & FIORINI, A. C. 2021b. Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the Intensive Care Unit. 79**,** 924-928.

FRITHIOF, R., ROSTAMI, E., KUMLIEN, E., VIRHAMMAR, J., FÄLLMAR, D., HULTSTRÖM, M., LIPCSEY, M., ASHTON, N., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H. & PUNGA, A. R. 2021. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol,* 132**,** 1733-1740.

GRANATOV, E. 2014 *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* [Online]. Available: http://edss.neurol.ru [Accessed 16.04.2025].

GUADARRAMA-ORTIZ, P., CHORENO-PARRA, J. A., SANCHEZ-MARTINEZ, C. M., PACHECO-SANCHEZ, F. J., RODRIGUEZ-NAVA, A. I. & GARCIA-QUINTERO, G. 2020. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Front Neurol,* 11**,** 1039.

GUERRERO, J. I., BARRAGÁN, L. A., MARTÍNEZ, J. D., MONTOYA, J. P., PEÑA, A., SOBRINO, F. E., TOVAR-SPINOZA, Z. & GHOTME, K. A. 2021. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis,* 21**,** 515.

HANGANU, A.-R., CONSTANTIN, A., MOISE, E.-S., NICULAE, C.-M., OLARU, I. D., BĂICUȘ, C. & HRISTEA, A. 2023a. Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature. *PLOS ONE,* 18**,** e0283827.

HANGANU, A. R., CONSTANTIN, A., MOISE, E. S., NICULAE, C. M., OLARU, I. D., BĂICUȘ, C. & HRISTEA, A. 2023b. Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature. *PLoS One,* 18**,** e0283827.

HOU, Y., GU, T., NI, Z., SHI, X., RANNEY, M. L. & MUKHERJEE, B. 2025. Global Prevalence of Long COVID, its Subtypes and Risk

factors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*, 2025.01.01.24319384.
HU, B., GUO, H., ZHOU, P. & SHI, Z. L. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol,* 19, 141-154.
IBA, T., CONNORS, J. M. & LEVY, J. H. 2020. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res,* 69, 1181-1189.
IBRAHIM, W. 2022. Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review of literature. *CNS Spectr,* 27, 145-156.
INFECTION, W. W. G. O. T. C. C. A. M. O. C.-. 2020. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Available: https://www.who.int/docs/default-source/documents/emergencies/minimalcoreoutcomemeasure.pdf [Accessed 23.04.2026].
JOSEPHSON, S. A. & KAMEL, H. 2020. Neurology and COVID-19. *Jama,* 324, 1139-1140.
KIMURA, J. 1975. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain,* 98, 413-26.
KLUGE, S. J., U.; WELTE, T.; WEBER-CARSTENS, S.; SCHÄLTE, G.; SPINNER, C. D.; … KARAGIANNIDIS, C. 2022. *S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19* [Online]. AWMF online. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGl_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf [Accessed 17.05.2022 2022].
KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology,* 33, 1444-52.
LECHIEN, J. R., CHIESA-ESTOMBA, C. M., DE SIATI, D. R., HOROI, M., LE BON, S. D., RODRIGUEZ, A., DEQUANTER, D., BLECIC, S., EL AFIA, F., DISTINGUIN, L., CHEKKOURY-IDRISSI, Y., HANS, S., DELGADO, I. L., CALVO-HENRIQUEZ, C., LAVIGNE, P., FALANGA,

C., BARILLARI, M. R., CAMMAROTO, G., KHALIFE, M., LEICH, P., SOUCHAY, C., ROSSI, C., JOURNE, F., HSIEH, J., EDJLALI, M., CARLIER, R., RIS, L., LOVATO, A., DE FILIPPIS, C., COPPEE, F., FAKHRY, N., AYAD, T. & SAUSSEZ, S. 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 277**,** 2251-2261.

LEONARDI, M., PADOVANI, A. & MCARTHUR, J. C. 2020. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology,* 267**,** 1573-1576.

LIGUORI, C., PIERANTOZZI, M., SPANETTA, M., SARMATI, L., CESTA, N., IANNETTA, M., ORA, J., MINA, G. G., PUXEDDU, E., BALBI, O., PEZZUTO, G., MAGRINI, A., ROGLIANI, P., ANDREONI, M. & MERCURI, N. B. 2020. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun,* 88**,** 11-16.

LOPEZ-LEON, S., WEGMAN-OSTROSKY, T., PERELMAN, C., SEPULVEDA, R., REBOLLEDO, P. A., CUAPIO, A. & VILLAPOL, S. 2021. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep,* 11**,** 16144.

LUI, K. O., MA, Z. & DIMMELER, S. 2024. SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? *Cardiovasc Res,* 120**,** 34-43.

MAGUIRE, C., KASHYAP, K., WILLIAMS, E., AZIZ, R., SCHULER, M., AHAMED, C., WANG, C., MENA, A., SANIUK, J., BUSCH, J., AUSTIN, S., KELLEY, M., BRODE, W. M. & MELAMED, E. 2025. Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies. *medRxiv*.

MAHDIZADE ARI, M., MOHAMADI, M. H., SHADAB MEHR, N., ABBASIMOGHADDAM, S., SHEKARTABAR, A., HEIDARY, M. & KHOSHNOOD, S. 2022. Neurological manifestations in patients

with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal,* 36**,** e24403.
MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J,* 14**,** 61-5.
MANUAL, M. 2023. *Einführung zu neurologischen Untersuchungen* [Online]. Available: https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/neurologische-krankheiten/neurologische-untersuchung/einf%C3%BChrung-zu-neurologischen-untersuchung [Accessed 16.04. 2023].
MAO, L., JIN, H., WANG, M., HU, Y., CHEN, S., HE, Q., CHANG, J., HONG, C., ZHOU, Y., WANG, D., MIAO, X., LI, Y. & HU, B. 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol,* 77**,** 683-690.
MOEN, J. K., BAKER, C. A. & IWASAKI, A. 2025. Neuroimmune pathophysiology of long COVID. *Psychiatry and Clinical Neurosciences,* 79**,** 514-530.
MORSE, B. A., MOTOVILOV, K., MICHAEL BRODE, W., MICHAEL TEE, F. & MELAMED, E. 2025. A review of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuroimmune conditions, acute COVID-19 infection, and post-acute sequelae of COVID-19 Syndrome. *Brain Behav Immun,* 123**,** 725-738.
NATARAJAN, A., SHETTY, A., DELANEROLLE, G., ZENG, Y., ZHANG, Y., RAYMONT, V., RATHOD, S., HALABI, S., ELLIOT, K., SHI, J. Q. & PHIRI, P. 2023. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. *Systematic Reviews,* 12**,** 88.
OAKLANDER, A. L., MILLS, A. J., KELLEY, M., TORAN, L. S., SMITH, B., DALAKAS, M. C. & NATH, A. 2022. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,* 9.
PATEL, U. K., MEHTA, N., PATEL, A., PATEL, N., ORTIZ, J. F., KHURANA, M., URHOGHIDE, E., PARULEKAR, A., BHRIGUVANSHI, A., PATEL, N., MISTRY, A. M., PATEL, R., ARUMAITHURAI, K. & SHAH, S. 2022. Long-Term Neurological

Sequelae Among Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus,* 14**,** e29694.

PERUMAL, R., SHUNMUGAM, L., NAIDOO, K., ABDOOL KARIM, S. S., WILKINS, D., GARZINO-DEMO, A., BRECHOT, C., PARTHASARATHY, S., VAHLNE, A. & NIKOLICH, J. 2023. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID. *Front Immunol,* 14**,** 1117464.

PINZON, R. T., WIJAYA, V. O., JODY, A. A., NUNSIO, P. N. & BUANA, R. B. 2022. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health,* 15**,** 856-869.

POLYNEUROEXCHANGE. 2025. *Polyneuroexchange. „Assessment Tools for CIDP."* [Online]. Available: https://www.polyneuroexchange.com/cidp/assessment-tools [Accessed 23.04.2026 2026].

PONIRAKIS, G., AL-JANAHI, I., ELGASSIM, E., AL OBAIDAN, A., GAD, H., PETROPOULOS, I. N., KHAN, A., ZAGHLOUL, H. B., ALI, H., SIDDIQUE, M. A., MOHAMED, F. F. S., AHMED, L. H. M., DAKROURY, Y., EL SHEWEHY, A. M. M., AL-THANI, S. N., AHMED, F., HUSSEIN, R., MAHMOUD, S., SALIVON, I., HOMSSI, M., HADID, N. H., ALI, A. M., KHAN, S., MAHFOUD, Z. R., ZIRIE, M. A., BITIRGEN, G., AL-ANSARI, Y., ALHATOU, M. I., ATKIN, S. L. & MALIK, R. A. 2025. COVID-19 and neuropathy in type 2 diabetes. *Sci Rep,* 15**,** 11188.

RADWAN, N., MAHMOUD, N., ALKATTAN, A., ALFAIFI, A. & ALABDULKAREEM, K. 2022. Neurological Associations Among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal,* 4**,** 53-63.

ROBERT KOCH-INSTITUT, A. F. E. U. G. 2020. *Falldefinition des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern* [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.html [Accessed].

ROBERT KOCH-INSTITUT, A. F. E. U. G. 2025a. Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2).
ROBERT KOCH-INSTITUT, A. F. E. U. G. 2025b. Informationsportal des RKI zur Long COVID.
SALZBERGER, B., BUDER, F., LAMPL, B., EHRENSTEIN, B., HITZENBICHLER, F., HOLZMANN, T., SCHMIDT, B. & HANSES, F. 2021. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection,* 49**,** 233-239.
SCHORL, M., RÖHRER, S., VALERIUS-KUKULA, S. & KEMMER, T. 2009. Critical-Illness-Polyneuropathie: Inzidenz und Auswirkung auf die Beatmungsdauer bei Patienten in der neurologischen Frührehabilitation nach schweren neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen. *Aktuelle Neurologie,* 36**,** 168-173.
SENGER, D. & ERBGUTH, F. 2017. [Critical illness myopathy and polyneuropathy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed,* 112**,** 589-596.
SHERIF, Z. A., GOMEZ, C. R., CONNORS, T. J., HENRICH, T. J., REEVES, W. B. & FORCE, R. M. P. T. 2023. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *eLife,* 12**,** e86002.
STĘPIEŃ, J. & PASTUSZAK, Ż. 2023. Electroneurological changes in peripheral nerves in patients post-COVID. *J Neurophysiol,* 129**,** 392-398.
STÖHR, M. 2002. *Einführung in die klinische Neurophysiologie EMG - EEG - evozierte Potenziale ; mit 17 Tabellen,* Darmstadt, Steinkopff.
STÖHR, M. 2005. *Klinische Elektromyographie und Neurographie Lehrbuch und Atlas,* Stuttgart, Kohlhammer.
TAGA, A. & LAURIA, G. 2022. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *J Peripher Nerv Syst,* 27**,** 4-30.
TAYLOR, K., PEARSON, M., DAS, S., SARDELL, J., CHOCIAN, K. & GARDNER, S. 2023. Genetic risk factors for severe and fatigue dominant long COVID and commonalities with ME/CFS

identified by combinatorial analysis. *Journal of Translational Medicine,* 21**,** 775.

TO, K. K., SRIDHAR, S., CHIU, K. H., HUNG, D. L., LI, X., HUNG, I. F., TAM, A. R., CHUNG, T. W., CHAN, J. F., ZHANG, A. J., CHENG, V. C. & YUEN, K. Y. 2021. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect,* 10**,** 507-535.

TOSCANO, G., PALMERINI, F., RAVAGLIA, S., RUIZ, L., INVERNIZZI, P., CUZZONI, M. G., FRANCIOTTA, D., BALDANTI, F., DATURI, R., POSTORINO, P., CAVALLINI, A. & MICIELI, G. 2020. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med,* 382**,** 2574-2576.

TRUJILLO GITTERMANN, L. M., VALENZUELA FERIS, S. N. & VON OETINGER GIACOMAN, A. 2020. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review. *Neurologia (Engl Ed),* 35**,** 646-654.

VAN SWIETEN, J. C., KOUDSTAAL, P. J., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. & VAN GIJN, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke,* 19**,** 604-7.

WHITTAKER, A., ANSON, M. & HARKY, A. 2020a. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta neurologica Scandinavica,* 142**,** 14-22.

WHITTAKER, A., ANSON, M. & HARKY, A. 2020b. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand,* 142**,** 14-22.

WHO, C. D. C.-D. 2022a. WHO Corona Virus Disease (COVID-19) Dashboard. Available: https://covid19.who.int/ [Accessed 03.05.2022 2022].

WHO, W. H. O. 2022b. *Post COVID-19 condition (Long COVID)* [Online]. Available: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition [Accessed 15.04. 2025].

WILLISON, H. J., JACOBS, B. C. & VAN DOORN, P. A. 2016. Guillain-Barré syndrome. *Lancet,* 388**,** 717-27.

YANG, Q., CHANG, Y., ZHAO, Y., LAI, Y., LIU, X., XIAO, Y., LI, N., CUI, S., WANG, Z., CUI, L. & ZHAO, Y. 2025. Risk factors for 1-year peripheral neuropathy and F-wave abnormalities after COVID-19: a prospective cohort study. *Front Neurol,* 16**,** 1532046.

ZHOU, C., WU, L., NI, F., JI, W., WU, J. & ZHANG, H. 2014. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res,* 9**,** 101-10.

7 Anhang

Anhang 1: Symptom-Fragebogen zu den *Follow-Up* Untersuchungen

ID: _____ Date: _____ Page **44** of **46**

Amnestic questionnaire three to six months after hospital discharge

How did your symptoms develop after discharge?

_____

_____

Do you still have symptoms? If so, what kind of symptoms/in which part of the body?

_____

_____

Do you feel neurologically impaired/Do you experience any neurological anomalies (loss of smell, taste, paresis etc?

☐ Yes, please describe:

_____

☐ No

Have you noticed any changes in your cognitive abilities since you've been infected, that are still present?

☐ Yes
☐ No

If so, in which domains did these changes occur? (*Patient describes symptoms and interviewer assigns the domains based on the examples provided by the patient)*

Improvement	*Decline*
☐ Memory	☐ Memory
☐ Attention	☐ Attention
☐ Executive functions	☐ Executive functions
☐ Concentration	☐ Concentration
☐ Information processing speed	☐ Information processing speed

How would you describe your current general health condition:

_____

_____

After your stay at the UKD, were you discharged to go home or were you transferred to another hospital/rehabilitation center? If you were transferred: how much longer were you treated there?

_____

_____

ID: _____ Date: _____ Page **45** of **46**

How is your ability to self-supply/self-care compared to the time before the infection?

☐ as good as before the infection ☐ worse ☐ better ☐ unknown

If you've been working before the infection: are you able to work to the same extent as before?
If you've not been working before the infection: are you able to carry out all your duties in the household and to take care of your responsibilities as before?

☐ yes or even better ☐ no, less able to work/take care of responsibilities

Screening for delirium

CAM-ICU Total score: _____
4-AT: Total score: _____

Scores

Barthel-Index: _____
Modified Rankin Scale: _____
WHO-Score: _____
INCAT: _____
EDSS: _____

Do you agree to a comprehensive examination?

☐ Yes, ambulatory
☐ Yes, online
☐ No

Abbildung 18: Symptom Fragebogen zu den Follow-Up Untersuchungen

Anhang 2: WHO clinical progression scale

Patientenangaben	Beschreibung	Punktzahl
Uninfiziert	uninfiziert; keine virale RNA nachgewiesen	0
Ambulante milde Erkrankung	Asymptomatisch; virale RNA nachgewiesen	1
	Symptomatisch; unabhängig	2
	Symptomatisch; Unterstützung benötigt	3
Hospitalisierte moderate Erkrankung	Hospitalisiert; keine Sauerstofftherapie	4
	Hospitalisiert; Sauerstofftherapie über Maske oder Nasenbrille	5
Hospitalisierte schwere Erkrankung	Hospitalisiert; Sauerstoff über NIV oder High Flow	6
	Intubation und Mechanische Beatmung, pO_2/FiO_2 ≥150 oder SpO_2/FiO_2≥200	7
	Mechanische Beatmung pO_2/FiO_2 <150 (SpO_2/FiO_2 <200) oder Vasopressoren	8
	Mechanische Beatmung pO_2/FiO_2 <150 und Vasopressoren, Dialyse oder ECMO	9
Tod	Tod	10

Tabelle 11: WHO clinical progression scale, modifiziert und übersetzt nach *WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection (2020)*

ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. FiO2=fraction of inspired oxygen. NIV=non-invasive ventilation. pO2=partial pressure of oxygen. SpO2=oxygen saturation

Anhang 3: Barthel Score

Funktion	Beschreibung	Punktzahl
Essen	nicht fähig ohne Unterstützung zu essen	0
	braucht Unterstützung beim Essen, zB. mundgerechte Vorbereitung, PEG-Bestückung	5
	isst selbstständig, ohne Hilfe	10
Baden/Duschen	abhängig von Fremdhilfe	0
	selbstständig, ohne Hilfe	10
Körperpflege (Rasieren, Kämmen, Zähneputzen)	abhängig von Fremdhilfe	0
	selbstständig, ohne Hilfe	5
An- und Auskleiden	Unfähig sich selbst an- und auszuziehen	0
	braucht Unterstützung	5
	selbstständig, ohne Hilfe	10
Stuhlkontrolle	Inkontinent	0
	teilweise inkontinent	5
	ständig kontinent, oder versorgt Stoma selbstständig	10
Urinkontrolle	inkontinent	0
	teilweise inkontinent	5
	ständig kontinent, oder versorgt Dauerkatheter selbstständig	10
Toilettennutzung	nahezu vollständig auf Fremdhilfe angewiesen/ benutzt Toilette nicht	0
	benötigt Hilfe beim Ausziehen/ zur Sturzprophylaxe	5
	selbstständig, ohne Hilfe	10
Bett-/Stuhltransfer	komplett abhängig von Fremdhilfe, fehlende Sitzbalance	0
	viel externe Unterstützung notwendig	5
	benötigt Aufsicht oder geringe Unterstützung	10
	selbstständig, ohne Hilfe	15
Mobilität	immobil/ Distanzen < 50m	0

	unabhängig mit Rollstuhl oder mit Unterstützung oder Rollator vom Sitzen in den Stand kommen	5
	unterstütztes Gehen mit Rollator ohne externe Hilfe möglich >50m	10
	selbstständiges Gehen von Distanzen >50 m, ggf. mit Gehstütze aber ohne Rollator	15
Treppensteigen	nicht möglich	0
	benötigt Unterstützung/ Überwachung, mind. 1 Stockwerk	5
	bewältigt Treppen selbstständig	10

Tabelle 12:Barthel-Index modifiziert nach Mahoney and Barthel (1965)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich während der gesamten Promotionszeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Prof. Dr. med. Philipp Albrecht und Dr. med. Stefan J. Groiß für die fachliche Begleitung, die konstruktiven Anregungen und die kontinuierliche Unterstützung im Verlauf dieser Arbeit. Ebenso danke ich meinem Co-Betreuer PD Dr. med. Timo Brandenburger für seine wertvolle Unterstützung bei der Datenerhebung und seine klinische Expertise.

Ein ganz besonderer Dank gilt ebenso Dr. rer. nat. Carolin Balloff, die diese Arbeit in herausragender Weise betreut hat. Durch ihre kontinuierliche Unterstützung, ihre wissenschaftliche Präzision, ihre Geduld und ihr großes Engagement hat sie maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen. Ihre fachliche Expertise, ihre kritischen Rückmeldungen und ihre motivierende Begleitung waren für mich von unschätzbarem Wert.

Darüber hinaus danke ich allen Patientinnen und Patienten, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese Arbeit ermöglicht haben, sowie allen Mitarbeitenden, die an der Datenerhebung und Organisation beteiligt waren. Insbesondere Dr. med. Pia Jouvenal und Dr. med. Jens Ingwersen, die mich in die Elektroneurographie eingewiesen haben und mich stets durch die Beantwortung fachlicher Fragen in diesem Gebiet unterstützt haben.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern, die mich während des gesamten Promotionsprozesses stets unterstützt und ermutigt haben. Mein besonderer Dank gilt zudem meiner besten Freundin Friederike Kuban, die mich kontinuierlich motiviert und in allen Phasen dieser Arbeit zuverlässig begleitet hat. Nicht zuletzt danke ich Benita Kohlmann, Veronika Weinz, Helen Sigel, Jacqueline Nacken und Dr. med. Joana Kostova für ihre Gesellschaft und ihr offenes Ohr während des Schreibprozesses und der Datenerhebung.