

Themenpapier
Demenzrisiko bei SARS-CoV-2

Herausgeberin: Geschäftsstelle Nationale Demenzstrategie

Stand: 3. März 2022

Dieses Papier ist auf der Grundlage einer unabhängigen Expertise entstanden und entspricht nicht notwendigerweise der Position der für die Nationale Demenzstrategie federführenden Ministerien, dem Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG).

Empfohlene Zitierweise: „Geschäftsstelle Nationale Demenzstrategie (2022): Demenzrisiko bei SARS-CoV-2, Berlin.“

Demenzrisiko bei SARS-CoV-2

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung	2
2	ZNS-Beteiligung bei COVID-19	2
2.1	Akutphase.....	2
2.2	Long COVID.....	2
2.3	Kognitive Symptome.....	3
2.3.1	Selbstberichtete kognitive Defizite	3
2.3.2	Objektivierbare kognitive Defizite.....	4
3	Potentielle Ursachen kognitiver Defizite und zentralnervöser Schädigungen infolge einer SARS-CoV-2-Infektion	5
3.1	Hypoxie.....	5
3.2	Vaskuläre ZNS-Schäden	6
3.3	Systemische und lokale Inflammation	6
3.4	Neurotrope Effekte.....	6
4	Biomarkerevidenz.....	7
4.1	Fluide Biomarker	7
4.2	Bildgebungsbiomarker	9
4.3	Positronen-Emissionstomographie (PET).....	10
5	Vergleich mit anderen (Virus-)Infektionen.....	10
6	Zusammenfassung.....	11
7	Referenzen.....	12

1 Fragestellung

Das SARS-CoV-2 Virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) wurde 2020 als Auslöser von COVID-19 (coronavirus disease) identifiziert. Neben ausgeprägten respiratorischen Symptomen kann eine Infektion mit SARS-CoV-2 auch neurologische und psychiatrische Symptome hervorrufen, wie z. B. Enzephalopathie, Delir, Schlaganfälle, epileptische Anfälle, Riechstörungen, psychotische Symptome und kognitive Defizite. Diese Symptome können auch über die Akutphase der Erkrankung hinaus andauern und zu eingeschränkten Alltagskompetenzen führen [1-3]. Zentralnervensystem (ZNS)-Manifestationen einer SARS-CoV-2 Infektion könnten Folge einer direkten Infektion des ZNS sein, hervorgerufen durch Sauerstoffmangel, zerebrale Gefäßschädigungen oder einer systemischen Inflammation. Bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten wurden erhöhte Serumspiegel des Biomarkers Neurofilament-Leichtkette (Neurofilament light chain, NfL) nachgewiesen, der neuronalen Zelltod anzeigt [4]. Darüber hinaus fanden sich in Bildgebungsstudien Hinweise für neuronalen Zelluntergang, neuronale Funktionsstörungen und zerebrovaskuläre Schäden.

Diese Befunde, zusammen mit über die akute Krankheitsphase anhaltenden kognitiven Defiziten, die bei über 20% der Betroffenen auftreten [3], werfen die Frage auf, ob COVID-19 langfristige Folgen wie persistierende kognitive Beeinträchtigungen oder sogar einen progredienten kognitiven Abbau im Sinne einer Demenz zur Folge haben könnte.

2 ZNS-Beteiligung bei COVID-19

2.1 Akutphase

Akute neurologische Manifestationen von COVID-19 können neben einer häufigen Beeinträchtigung des Riechvermögens auch unspezifische Symptome einer Enzephalopathie umfassen, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Orientierungsstörungen und seltener auch psychotische Symptome [5].

2.2 Long COVID

Darunter werden Symptome zusammengefasst, die vier Wochen nach Beginn der Erkrankung weiter fortbestehen oder neu auftreten und nicht durch eine andauernde Virusinfektion erklärbar sind, welche sich mittels PCR-Test nachweisen lässt. Es wird dabei zwischen einer Subakutphase von vier bis zwölf Wochen und dem über zwölf Wochen hinaus andauerndem Post-COVID-Syndrom unterschieden. Häufige neurologisch-psychiatrische Long-COVID-Symptome, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen, sind Müdigkeit, Erschöpfung, reduzierte Belastbarkeit, Geruchs-/Geschmacksstörungen, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Gedächtnisdefizite, depressive Symptome, Angststörungen und Beeinträchtigungen des Schlafs.

Das Risiko eines Long-COVID-Syndroms hängt von der Schwere der Erkrankung, dem Alter, Vorerkrankungen und dem Geschlecht ab. Schwer Erkrankte leiden häufiger an Long-COVID als leicht Erkrankte. Dieselben Risikofaktoren, die auch für einen schweren akuten Ver-

lauf prädisponieren, spielen auch für Long-COVID eine Rolle: u.a. höheres Lebensalter, Übergewicht, Hypertonus, kardiopulmonale Vorerkrankungen oder Diabetes. Fatigue und Konzentrationsstörungen sind häufiger bei Frauen als bei Männern zu beobachten. Long-COVID kann auch bei nur leicht Erkrankten auftreten. Es ist nicht bekannt, ob trotz Impfung Erkrankte ein geringeres Risiko haben, an Long-COVID-Symptomen zu leiden als nicht geimpfte.

2.3 Kognitive Symptome

Kognitive Defizite gehören mit zu den häufigsten selbstberichteten Symptomen von Long-COVID.

2.3.1 Selbstberichtete kognitive Defizite

Eine US-amerikanische Studie [2] untersuchte anhand von Krankenversicherungsdaten der Veterans Health Administration (VHA) neben anderen Long-COVID-Symptomen auch neu aufgetretene kognitive Einschränkungen in den ersten sechs Monaten nach einer Infektion mit SARS-CoV-2. Verglichen wurden 73.435 nicht-hospitalisierte Versicherte nach COVID-19 mit 4.990.835 Versicherten, die nicht an COVID-19 erkrankt und auch nicht hospitalisiert worden waren. Die Hazard Ratio für neurokognitive Störungen war mit 1,50 (95% Konfidenzintervall 1,31; 1,72) in der Gruppe der Erkrankten signifikant erhöht. Neuropsychiatrische Folgen sind auch für andere schwere Virusinfektionen beschrieben. Die Autoren verglichen deshalb mit COVID-19 und mit Influenza hospitalisierte Patientinnen und Patienten (n= 13.654 hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und n=13.997 mit Influenza). Die Hazard Ratio für das Auftreten neurokognitiver Symptome lag in der COVID-19 Gruppe bei 1,43 (95% Konfidenzintervall 1,24; 1,65). Die Inzidenz kognitiver Symptome zum Zeitpunkt sechs Monate nach Erkrankungsbeginn betrug in der hospitalisierten COVID-19 Gruppe 54,69 pro 1000 Patientinnen und Patienten (95% Konfidenzintervall 47,61; 62,79) und 38,53 in der Gruppe der mit Influenza hospitalisierten (Konfidenzintervall 33,50; 44,29). Die Inzidenz kognitiver Symptome sechs Monate nach Erkrankungsbeginn lag damit bei der hospitalisierten COVID-19 Gruppe deutlich höher. Das Risiko für das Auftreten kognitiver Symptome war abhängig vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung. So lag die Hazard Ratio für kognitive Symptome bei 4,64 (95% Konfidenzintervall 4,13; 5,23) in der Gruppe der hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten versus der anderen Versicherten, die der auf Intensivstation hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten bei 6,91 (95% Konfidenzintervall 5,95; 8,02), die aller hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten versus aller COVID-19-Erkrankten bei 2,84 (95% Konfidenzintervall 2,32; 3,47), die der auf Intensivstation hospitalisierten versus aller COVID-19-Erkrankten bei 4,22 (95% Konfidenzintervall 3,38; 5,27) und die der auf Intensivstation hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten versus der nicht auf Intensivstation hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten bei 1,49 (95% Konfidenzintervall 1,24; 1,78).

Eine norwegische Studie [6] kontaktierte auf SARS-CoV-2 getestete Personen und führte eine Befragung zur subjektiv wahrgenommenen Kognition unter Ausschluss derjenigen durch, die im Rahmen ihrer Erkrankung hospitalisiert worden waren (n=651 mit PCR Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2, n=5712 negativ Getestete und n=3342 nicht getestete

Kontrollprobandinnen und -probanden). Es fand sich eine Odds Ratio von 4,66 (95% Konfidenzintervall 3,25;6,66) für selbstberichtete kognitive Defizite nach acht Monaten in der Gruppe der positiv Getesteten. Circa 11% der positiv Getesteten berichteten acht Monate nach der Infektion über kognitive Defizite. In einer weiteren Studie an 165 überlebenden, hospitalisierten Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum Februar bis April 2020 in Italien erkrankt waren, wurden sechs Monate nach der Entlassung bei fast einem Drittel der Patientinnen und Patienten selbstberichtete Gedächtnisprobleme festgestellt [7]. In einer Subgruppe wurden kognitive Defizite testpsychologisch quantifiziert. Hier zeigten sich bei ca. 16% der Studienteilnehmer Einschränkungen der Kognition. Diese und andere Studien deuten darauf hin, dass in Erhebungen, die selbstberichtete kognitive Einschränkungen erfassen, ein höherer Anteil als betroffen bewertet wird als in Studien, die Kognition testpsychologisch objektivieren.

Es gibt nur wenige Studien, die in größerem Maßstab und über längere Zeiträume hinweg die Kognition von Patientinnen und Patienten nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 testpsychologisch untersucht haben.

2.3.2 Objektivierbare kognitive Defizite

Becker et al. [7] kontaktierten Patientinnen und Patienten des Mount Sinai Health System Registers, bei denen zwischen April 2020 und Mai 2021 eine SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR-Testung oder durch positive Antikörper im Blut nachgewiesen wurde und bei denen vor der Infektion keine kognitiven Einschränkungen bekannt waren. 740 Probandinnen und Probanden im Alter zwischen 38 und 59 Jahren wurden mittels einer standardisierten Testbatterie bezüglich kognitiver Defizite untersucht. Im Durchschnitt betrug die Zeit zwischen Infektion und kognitiver Testung 7,6 Monate. Von den Getesteten waren 165 intensivpflichtig gewesen, 196 hospitalisiert und 379 ambulant. Kognitive Defizite fanden sich bei 18% der Untersuchten in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, bei 16% in den Exekutivfunktionen, bei 15% in der phonematischen Wortflüssigkeit, bei 20% in der semantischen Wortflüssigkeit, bei 24% im Enkodieren von Gedächtnisinhalten und bei 23% im verzögerten Abruf. Die Odds Ratio für eingeschränkte kognitive Funktionen war am höchsten bei Probandinnen und Probanden, die im Rahmen ihrer COVID-19-Erkrankung intensivpflichtig gewesen waren, gefolgt von hospitalisierten Patientinnen und Patienten. Am niedrigsten lag die Odds Ratio für nicht hospitalisierungspflichtige Patientinnen und Patienten. Das vom Schweregrad der Erkrankung abhängige Risiko anhaltender kognitiver Symptome deckt sich mit anderen Untersuchungen. Auch das in dieser Studie beschriebene dysexekutive Profil mit vor allem betroffenen Exekutivfunktionen und reduzierter Aufmerksamkeitsleistung sowie beeinträchtigter Gedächtnisleistung unter relativer Aussparung der Wiedererkennensleistung deckt sich mit anderen Arbeiten.

Hampshire et al. [8] erfassten über einen Fragebogen in einer großen populationsbasierten Studie, dem Great British Intelligence Test, zusammen mit der neuropsychologischen Testung auch eine vorausgegangene Infektion mit SARS-CoV-2 inklusive deren Zeitpunkt und Schweregrad. Von den 81.337 Befragten gaben 12.689 an, positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden zu sein. Kognitive Defizite ließen sich bei allen Infizierten nachweisen. Auch hier war das Ausmaß der Defizite abhängig von der Schwere der Erkrankung. Beatmungspflichtige Patientinnen und Patienten erreichten in der kognitiven Testung eine um 0,47 Standardab-

weichungen geringere Punktzahl in der Gesamtbewertung als entsprechende Kontrollgruppen. Diese kognitiven Defizite sind stärker ausgeprägt als in einer Gruppe von Studienteilnehmern mit einem neu aufgetretenen Schlaganfall (-0.24 Standardabweichungen) und auch stärker als in einer Gruppe von Probandinnen und Probanden mit Lernschwäche (-0.38 Standardabweichungen).

Im Rahmen einer noch nicht begutachtete Studie der British Biobank (s.u., Absatz „Bildgebung“ für weitere Details) wurden kognitive Trajektorien von SARS-CoV-2-Infizierten mit dem Trail Making Test untersucht, hier wurde ein stärkerer Verlust kognitiver Fähigkeiten (benötigte Zeitdauer für Trail A und B), verglichen mit der Kontrollgruppe, belegt [9]. Diese Ergebnisse sind besonders bemerkenswert, weil die Baseline Kognitionsdaten vor der Infektion mit SARS-CoV-2 erhoben wurden und die Verschlechterung auch in der nicht hospitalisierten, das heißt leicht erkrankten Gruppe SARS-CoV2-positiver Probandinnen und Probanden signifikant war.

Kognitive Defizite werden auch in Folge anderer schwerer Infektionskrankheiten, intensivmedizinischer Behandlungen und insbesondere nach Beatmungspflichtigkeit/ akutem respiratorischen Stress-Syndrom (ARDS) beobachtet. Eine Studie berichtete in fast 60% der Fälle von kognitiven Defiziten drei Monate nach einem Aufenthalt auf einer Intensivstation [10]. Es ist deshalb unklar, ob die kognitiven Defizite infolge einer COVID-19-Erkrankung spezifisch auf den Erreger zurückzuführen sind oder nicht. Allerdings werden kognitive Defizite auch bei nicht hospitalisierten Erkrankten beobachtet, was zumindest für einen von Intensiv-/Beatmungspflichtigkeit unabhängigen SARS-CoV-2-Effekt hindeutet. Bisher ist wenig untersucht, inwieweit psychiatrische Long-COVID-Symptome, wie beispielsweise Depressivität, einen Beitrag zu den beschriebenen kognitiven Defiziten leisten. Weiterhin fehlen infolge der kurzen Zeit seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie Langzeitstudien, die Aufschluss über den weiteren zeitlichen Verlauf kognitiver Defizite nach SARS-CoV-2-Infektion geben könnten. Es ist deshalb aktuell nicht vorhersehbar, ob sich die kognitiven Beeinträchtigungen im weiteren Verlauf bessern, konstant bleiben oder progredient verschlechtern werden. Weiterhin ist unklar, was den beobachteten kognitiven Defiziten zugrunde liegen könnte und ob eine Infektion mit SARS-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten einer demenziellen Erkrankung darstellt.

3 Potentielle Ursachen kognitiver Defizite und zentralnervöser Schädigungen infolge einer SARS-CoV-2-Infektion

Ursachen einer über die akute Krankheitsphase hinweg anhaltenden kognitiven Beeinträchtigung sind in einer möglichen ZNS-Schädigung innerhalb der akuten Krankheitsphase zu suchen. Dafür kommen entweder die Folgen einer COVID-19-bedingten Hypoxie, vaskuläre Schädigungen, ZNS-Auswirkungen der systemischen Inflammation oder eine direkte Infektion des ZNS durch SARS-CoV-2 infrage.

3.1 Hypoxie

Sauerstoffmangel (Hypoxie) ist eine häufige Ursache kognitiver Defizite bei verschiedenen Erkrankungen, die mit einem akuten respiratorischen Stress-Syndrom (ARDS) einhergehen. Die Dauer der Hypoxie korreliert dabei mit dem Ausmaß der Defizite, die ähnlich wie bei

Long-COVID v.a. im Bereich von Aufmerksamkeit, verbalem Gedächtnis und Exekutivfunktionen liegen. Gedächtnisprobleme wurden von bis zu 78% beatmungspflichtiger Patientinnen und Patienten berichtet, zum Teil noch zwei bis fünf Jahre nach Beatmung [11-13]. In diesem Zusammenhang erwähnenswert sind die häufigen stummen, also vom Patientinnen und Patienten unbemerkten, Hypoxien bei COVID-19, die kognitive Defizite auch bei Patientinnen und Patienten ohne erfolgte Beatmung erklären könnten. Neben kognitiven Defiziten wurde infolge eines ARDS auch eine Atrophie der Hirnsubstanz als Korrelat einer strukturellen Hirnschädigung beschrieben (Hopkins 2006).

3.2 Vaskuläre ZNS-Schäden

Zerebrovaskuläre Schäden finden sich bei 2-6% aller hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten [14], abhängig vom Erkrankungsalter, der Erkrankungsschwere und komorbider Erkrankungen, die vaskuläre Risikofaktoren darstellen, wie z.B. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus. Die häufigsten zerebrovaskulären Manifestationen einer Infektion mit SARS-CoV-2 sind ischämischer Natur, gefolgt von intrazerebralen Blutungen. Sehr viel seltener lassen sich Gefäßentzündungen finden. Ursächlich für zerebrovaskuläre Ischämien und Hämorrhagien sind eine entzündungsbedingte disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) und pulmonale Embolien. Zu zerebralen Ischämien infolge einer zerebralen Minderperfusion tragen auch systemische Faktoren wie respiratorische und kardiale Insuffizienz im Rahmen von COVID-19 bei. Selten findet sich auch eine Vaskulitis als Ursache zerebraler Gefäßschädigungen. Zerebrovaskuläre Schädigungen können sich in Form persistierender vaskulärer kognitiver Defizite bis hin zur vaskulären Demenz äußern.

3.3 Systemische und lokale Inflammation

Schwabenland et al. berichten über massive neuroinflammatorische Veränderungen in autopsiertem Hirngewebe sowie eine Assoziation zwischen Mikrogliaaktivierung, axonaler Schädigung und vaskulärer Pathologie [15]. Die Ursachen dieser inflammatorischen Veränderungen sind nicht im Detail verstanden. Neben einer gestörten Blut-Hirn-Schranke durch Infektion der zerebralen Endothelzellen kann auch eine überschießende systemische Entzündung mit erhöhten Zytokin- und Chemokinspiegeln zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und nachfolgender Neuroinflammation führen. Dieses Phänomen ist auch von anderen systemischen viralen oder bakteriellen Erregern bekannt.

3.4 Neurotrope Effekte

Es ist umstritten, ob SARS-CoV-2 ein neurotropes Virus ist, das heißt neuronale Zellen infiziert. Diskutiert wird ein viraler Übertritt von der Riechschleimhaut über olfaktorische Nervenendigungen in das ZNS oder über Endothelzellen, Perizyten und Astrozyten über die Blut-Hirn-Schranke [16]. Neurotropismus wurde bereits für einige andere Coronaviren und das evolutionär mit SARS-CoV-2 verwandte Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-Coronavirus beschrieben. SARS-CoV-2 nutzt für die Infektion von Zellen den zellulären Rezeptor Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) und das Enzym transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2, SARS-CoV-2 cell entry-priming protease). SARS-CoV-2 kann dadurch verschiedene Zelltypen infizieren, unter anderem Epithelien, Endothelzellen, Mesenchymzellen der Lunge, Trachea, Niere, Herz, Leber, Tonsillen, Speicheldrüsen, Oropharynx, Schilddrüse,

Lymphknoten, Darm, Ovarien, Prostata, Skelettmuskel und Haut. Der Oberflächenrezeptor ACE-2 ist im ZNS auf Endothelzellen exprimiert. Es ist umstritten, ob er auch auf neuronalen oder Gliazellen vorkommt und ob eine Infektion von Neuronen möglich ist und erfolgen kann [17, 18]. Untersuchungen, die auf Virusnachweis in Liquor und in Autopsiegewebe basieren, lieferten dazu widersprüchliche Ergebnisse, was vermutlich auf methodische Faktoren zurückzuführen ist. Insbesondere Untersuchungen, die auf einem immunhistochemischen oder elektronenmikroskopischen Nachweis von Virusprotein beziehungsweise Viruspartikeln im ZNS beruhen, können zu unspezifischen Signalen führen [19]. Mittels RT-PCR ließ sich virale RNA in ZNS-Endothelien, im Hirnstamm und den Leptomeningen nachweisen, während virales Protein nicht detektiert werden konnte. Die Autoren interpretierten ihre Befunde dahingehend, dass möglicherweise Virus RNA von nicht mehr intakten Viren im Blutstrom nachgewiesen wurde, aber kein intaktes Virus. Insgesamt betrachtet gibt es keine sicheren Hinweise für eine direkte Infektion neuronaler Zellen durch SARS-CoV-2 [20].

4 Biomarkerevidenz

Neben kognitiven Symptomen gibt es auch Biomarker, die eine neuronale Schädigung im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion anzeigen. Dazu gehören fluide Biomarker, also aus Blut und Liquor, und Bildgebungsmarker, wie beispielsweise MRT und PET.

4.1 Fluide Biomarker

Erhöhte Serumspiegel des axonalen Proteins Neurofilament-Leichtkette (NfL) sind ein gut etablierter, allerdings unspezifischer Marker für neuronalen Zelltod. Erhöhte NfL-Spiegel finden sich nicht nur bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, sondern auch nach Schlaganfall oder bei Multipler Sklerose. Serum NfL-Spiegel sind auch in der Akutphase von COVID-19 erhöht und für erhöhte Mortalität beziehungsweise allgemein einen schwereren Krankheitsverlauf prädiktiv [21-24]. Die NfL-Spiegel waren auch im Vergleich zu intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten erhöht, die nicht an einer infektiösen Grunderkrankung litten [23]. Interessanterweise werden erhöhte Serum NfL-Spiegel nicht nur bei schwer erkrankten beatmeten Patientinnen und Patienten gefunden, sondern bereits bei milder bis moderater Erkrankungsschwere detektiert [25].

Saures gliofibrilläres Protein (GFAP) ist ein Astrozytenmarker, der mit ZNS-Inflammation in Verbindung gebracht wird und auch im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen erhöht ist [26]. Erhöhte Blutspiegel von GFAP wurden auch in der Akutphase von COVID-19 gefunden und gehen wie erhöhte NfL-Konzentrationen mit einer schlechteren Prognose einher [27].

Aufgrund der kognitiven Symptome, die über die akute Erkrankung hinaus persistieren, und der erhöhten NfL-Werte wurden in mehreren Studien auch Biomarker gemessen, die als diagnostisch für die Alzheimererkrankung gelten. Neben NfL sind auch die Spiegel des Mikrotubulus-assoziierten Proteins Tau als Marker für erhöhten Zelltod etabliert. Die Alzheimererkrankung ist durch die pathologische Aggregation des Tau-Proteins und des Amyloid-beta-Peptids gekennzeichnet. Darüber hinaus findet sich bei der Alzheimererkrankung patholo-

gisch und übermäßig phosphoryliertes Tau. Als spezifische Marker einer Alzheimerpathologie werden pathologisch phosphoryliertes Tau als Indikator für Tau-Pathologie und Amyloid-beta 42 als Indikator für Amyloid-Pathologie betrachtet.

Frontera et al. untersuchten diese Blutbiomarker an 251 hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten ohne bekannte vorbestehende Demenz. Zusätzlich wurden NfL und UCHL1 (Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1) gemessen, das ebenfalls neuronale Schädigung anzeigt. UCHL1 und pTau181 waren in Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Enzephalopathie signifikant erhöht. Niedrige Blutspiegel von Tau, GFAP und NfL waren hingegen mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Die Serumspiegel von NfL, GFAP und UCHL1 waren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus nicht an COVID-19-erkrankten Patientinnen und Patienten mit leichtem kognitiven Defizit (MCI) beziehungsweise Alzheimerdemenz signifikant erhöht, während es keinen Hinweis auf pathologische Amyloid-beta 42 Werte gab (Daten bisher nur im Preprint [28]). In einer weiteren Studie wurde Amyloid-beta 42 und pTau181 im Liquor von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 Enzephalopathie untersucht, wobei keine pathologisch veränderten Werte gefunden wurden [29]. Zusammenfassend sprechen diese Daten für eine neuronale Schädigung im Rahmen einer inflammatorischen Pathologie, aber aufgrund des Fehlens eines Amyloid-Pathologienachweises und der nicht eindeutigen Datenlage für phosphoryliertes Tau, sind sie nicht überzeugend für eine mit COVID-19 assoziierte Alzheimerpathologie.

Forscherinnen und Forscher fanden in einer weiteren Studie erhöhte Werte für Plasma NfL und GFAP in der Akutphase schwerer COVID-19 Infektionen heraus, während bei Patientinnen und Patienten mit moderaten Infektionen nur GFAP erhöht war. Sechs Monate nach der akuten Infektion waren in dieser Studie keine erhöhten Plasma-, NfL- oder GFAP-Spiegel mehr nachweisbar, obwohl 50% unter persistierenden neurologischen Symptomen wie Fatigue, Brain Fog und selbstberichteten Gedächtnisdefiziten litten. Auch fand sich keine Korrelation zwischen NfL-Spiegeln während der Akutphase und einem Persistieren neurologischer Symptome [27]. Diese Daten deuten auf eine neuronale Schädigung ausschließlich während der akuten Krankheitsphase hin und lassen keinen progredienten neurodegenerativen Prozess vermuten. Dies wird unterstützt durch weitere unabhängige Untersuchungen. Bozzetti et al. bestimmten die NfL-Serumspiegel von 127 mit COVID-19 hospitalisierten Patientinnen und Patienten sechs Monate nach der Akutphase. Von 29 dieser Patientinnen und Patienten lagen ebenfalls die NfL-Spiegel aus der Akutphase vor. Zwischen Akutphase und dem Zeitpunkt der Sechs-Monats-Folgeuntersuchung zeigte sich ein deutliches Absinken der NfL-Spiegel. Die Serum NfL-Konzentrationen lagen zum Sechs-Monatszeitpunkt im Normalbereich und korrelierten nicht mit persistierenden neurologischen Symptomen oder selbstberichteten Gedächtnisdefiziten [30]. Insgesamt fanden sich bei circa der Hälfte der Patientinnen und Patienten dieser Studie erhöhte NfL-Spiegel während der Akutphase und bei 4,6 % bei der Folgeuntersuchung nach sechs Monaten. Gegen persistierende hohe NfL-Spiegel sprechen auch Ergebnisse einer Untersuchung in einer populationsbasierten Kohortenstudie, bei der Probandinnen und Probanden anhand ihrer SARS-CoV2-Antikörperspiegel eingeteilt wurden in je eine Gruppe mit und ohne vorangegangene SARS-CoV2-Infektion. In beiden Gruppen wurden aktuelle NfL-Blutspiegel mit NfL-Blutspiegeln der Probandinnen und Probanden vor Beginn der Coronapandemie verglichen. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Anstieg der NfL-Serumkonzentration in der Gruppe derer, die zwischenzeitlich eine Coronainfektion erlitten hatten (Daten bisher nur im Preprint [31]). Die Studie gibt keine

Auskunft über einen möglichen Anstieg von Serum NfL während der akuten Krankheitsphase, aber unterstützt eine Reihe von Publikationen, die keine langanhaltend erhöhten NfL-Spiegel beobachten. Einschränkend ist zu dieser Studie allerdings zu bemerken, dass keiner der Teilnehmer schwer an COVID-19 erkrankt und hospitalisiert worden war.

Eine interessante Fragestellung wird durch Paterson et al. aufgeworfen [29]. Die Autorinnen und Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Liquor- und Serum-NfL-Spiegeln in Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Enzephalopathie. Anders als bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer- oder der Frontotemporalen Demenz, bei der Serum- und Liquorspiegel sehr stark korrelieren, fand sich bei COVID-19 keine gute Korrelation zwischen Liquor- und Serum-NfL. Die Liquor-NfL-Spiegel waren im Gegensatz zu den Serum-NfL-Spiegeln in der COVID-19-Enzephalopathiegruppe auch nicht signifikant erhöht. Es ist deshalb möglich, dass die mittlerweile zahlreichen Berichte über die im Akutstadium erhöhten Serum NfL-Spiegel Indikator einer peripheren neuronalen Schädigung sein könnten, wobei weitere Studien notwendig sind, um diese Hypothese weiter abzusichern.

Zusammenfassend entspricht das Blut-Biomarkerprofil bei COVID-19 nicht dem einer Alzheimerpathologie, sondern verhält sich passend zu einer ZNS-Schädigung während der Akutphase.

4.2 Bildgebungsbiomarker

Magnetresonanztomographie(MRT)-basierte Bildgebungsstudien zeigten eine Reihe von Auffälligkeiten während und/ oder nach einer COVID-19-Erkrankung. Häufig sind zerebrovaskuläre Schädigungen wie Marklagerhyperintensitäten, Hypoperfusion und zerebrale Ischämie.

Die Interpretation vieler MRT-Befunde ist dadurch erschwert, dass Bildgebungsdaten aus der Zeit vor der SARS-CoV-2-Infektion fehlen, die intraindividuelle Veränderungen messbar machen würden. Stattdessen beruhen die meisten Bildgebungsstudien zu SARS-CoV-2-Effekten auf querschnittlichen Daten-/Gruppenvergleichen mit entweder gesunden Kontrollgruppen oder aus anderen Gründen intensivpflichtig gewordenen Patientinnen und Patienten. Dounaud et al. haben deshalb 40.000 Teilnehmer der UK Biobankstudie, von denen eine präpandemische ZNS-Bildgebung vorlag, kontaktiert und 785 zwischen 51 und 81 Jahre alte Probandinnen und Probanden zu einer weiteren Bildgebung eingeladen (Preprint (9)). Von diesen waren 401 zwischenzeitlich mit SARS-CoV-2 infiziert, die meisten waren nicht hospitalisiert. Als Kontrollgruppe dienten 384 Probandinnen und Probanden der Studie ohne eine durchlittene Infektion mit SARS-CoV2. In der Gruppe der SARS-CoV2-Infizierten zeigte sich eine reduzierte kortikale Dicke, die unter anderem auch den Parahippocampus, Teile der Inselregion und den Temporallappen betraf, eine relative Zunahme der Diffusionsindizes als Zeichen eines Gewebeschadens unter anderem im piriformen Cortex, dem anterioren olfaktorischen Nukleus und den olfaktorischen Tuberculi. Außerdem fand sich ein reduziertes globales Hirnvolumen bei vergrößerten Liquorräumen. Zusammenfassend lassen diese Befunde auf eine Atrophie infolge einer SARS-CoV-2-Infektion vor allem in kortikalen Arealen schließen, die direkt mit dem primären olfaktorischen Kortex in Verbindung stehen. Für 351 Infizierte war das Datum des Infektionsnachweises bekannt. Für diese Subgruppe lag das Zeitintervall zwischen Infektion und Verlaufs-MRT zwischen einem und 13

Monaten. Nur bei wenigen Probandinnen und Probanden war das Intervall zwischen Infektion und Verlaufs-MRT länger als sechs Monate. Deshalb lassen sich keine sicheren Schlussfolgerungen über die longitudinale weitere Entwicklung ziehen. In den vorliegenden Daten hatte die Zeit zwischen Infektion und Verlaufs-MRT zumindest keinen Einfluss auf Atrophie oder Diffusionsindizes. Auch hier sind weitere Studien nötig, um die Frage zu beantworten, ob es sich um eine akute Schädigung oder einen durch die Infektion angestoßenen chronischen neurodegenerativen Prozess handelt.

4.3 Positronen-Emissionstomographie (PET)

Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET Untersuchungen messen den Glucosemetabolismus und können damit Störungen der Nervenzellfunktion anzeigen.

Eine FDG-PET Studie mit 29 hospitalisierten, aber nicht intensivpflichtigen COVID-19-Patientinnen und -Patienten mit neurologischen und größtenteils auch kognitiven Symptomen im Subakutstadium erbrachte den Nachweis eines frontoparietalen Hypometabolismus in der COVID-19-Gruppe [32]. Eine andere Studie mit 35 Long-COVID Patientinnen und Patienten und 44 gesunden Kontrollen fand bilateralen Hypometabolismus im olfaktorischen Gyrus, dem rechten Temporallappen, einschließlich Hippocampus und Amygdala. Dieser Hypometabolismus korrelierte mit kognitiven Defiziten [33]. Auch in dieser Studie war das Intervall zwischen Infektion und PET Imaging relativ kurz, sodass keine Aussagen über längerfristige Entwicklungen möglich sind.

Eine andere, longitudinale Studie untersuchte COVID-19-Patientinnen und -Patienten während der Akutphase, nach einem und nach sechs Monaten mittels FDG-PET Imaging. In der Akutphase war Hypometabolismus im frontalen Cortex, anteriorem Cingulum und dem Nucleus caudatus auffällig. Nach sechs Monaten litten die Patientinnen und Patienten größtenteils immer noch unter kognitiven Defiziten, vor allem der Exekutivfunktionen und unter depressiven Symptomen. Im FDG-PET persistierte ein Hypometabolismus präfrontal, insulär und subkortikal [34]. In einer anderen Studie fanden Forscherinnen und Forscher hingegen bei acht Patientinnen und Patienten, die im Subakutstadium und nach sechs Monaten ein FDG-PET erhielten heraus, dass sich der anfangs auffällige frontoparietale und weniger auch der temporale Hypometabolismus deutlich verbessert hatten. Dazu passend waren auch die kognitiven Defizite rückläufig [35]. Diese Daten legen nahe, dass über die Zeit eine Besserung der neuronalen Funktionsstörung eintreten kann. Die Fallzahlen dieser Studien sind zu klein, um verlässliche Aussagen über die mittel- und langfristige Prognose zu erlauben. Auch hier sind weitere und größer angelegte Studien mit längerem Nachbeobachtungszeitraum unerlässlich, um die Frage zu beantworten, ob in Folge einer SARS-CoV-2-Infektion anhaltende oder sogar progrediente neuronale Funktionsbeeinträchtigungen auftreten.

5 Vergleich mit anderen (Virus-)Infektionen

Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass Infektionen generell das Risiko einer späteren Demenzerkrankung erhöhen. So wurde beispielsweise ein erhöhtes Demenzrisiko für einige chronisch entzündliche Erkrankungen wie Hepatitis C oder Osteomyelitis nachgewiesen [36, 37]. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde dieses Risiko in drei prospektiven finnischen Kohortenstudien (n=260 490) und einer unabhängigen Replikationskohorte der UK

Biobank (n=485 708) [38] untersucht. Die Autorinnen und Autoren hatten Zugriff auf nationale Register, anhand derer eine Exposition zu unterschiedlichen Infektionserkrankungen sowie Demenzdiagnosen erfasst wurden. Mit Hilfe dieser Daten wurden die Hazard Ratios für einzelne Infektionserkrankungen beziehungsweise Erregergruppen und eine spätere Demenzdiagnose berechnet. Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Infektionserkrankung waren mit einem erhöhten Risiko für eine später auftretende Demenz verbunden (Hazard Ratio 1,48; 95% Konfidenzintervall 1,37; 1,60 in der finnischen Kohorte, 2,60; 95% Konfidenzintervall 2,38; 2,83 in der britischen Replikationskohorte). Das Risiko einer späteren Demenzerkrankung stieg in Abhängigkeit von der Anzahl infektbedingter Krankenhausaufenthalte und war am höchsten für ZNS-Infektionen. Jedoch gingen auch systemische Infektionen mit einem erhöhten Demenzrisiko einher. Interessanterweise ließ sich kein spezifischer Erreger oder eine Erregergruppe finden, die mit einem höheren Risiko als andere Erreger assoziiert war. Die Daten sprechen dafür, dass eine systemische oder zentralnervöse Entzündungsreaktion erregerunabhängig das Risiko einer späteren Demenz erhöht. Dabei gab es keinen Unterschied, ob es sich um chronische oder akute Infektionen handelte; vermutlich, weil der Schweregrad chronischer Infektionen weniger stark ausgeprägt ist. Die Assoziation zwischen Infektion und Demenz war stärker für ein Auftreten innerhalb eines kürzeren Zeitraums unter 10 Jahren als für längere Zeiträume von über 10 Jahren. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Inflammation eine möglicherweise bereits vorhandene neurodegenerative Pathologie verstärkt oder beschleunigt, ist aber auch damit vereinbar, dass Inflammation eine neurodegenerative Pathologie neu auslösen könnte. In Tierexperimenten konnte passend dazu gezeigt werden, dass systemische Inflammation in den Microgliazellen des ZNS epigenetische Veränderungen hervorruft, was zu einer proinflammatorischen Microgliaaktivierung und einer verstärkten Amyloid-Pathologie führt [39].

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 könnte somit einen Risikofaktor für eine spätere Demenzerkrankung darstellen. Inwieweit das Risiko stärker ausgeprägt ist als bei anderen Erregern, ist nicht bekannt und kann nur durch Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

6 Zusammenfassung

Infektionserkrankungen gehen generell mit einem erhöhten Risiko einer späteren Demenzerkrankung einher. Auch eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann zu einer akuten ZNS-Schädigung mit über das akute Krankheitsstadium hinaus andauernden kognitiven Defiziten führen. Ob dieses Risiko für SARS-CoV-2 erregerspezifisch noch einmal erhöht ist, ist mangels Langzeitstudien noch nicht bekannt. Es gibt aktuell keine Daten über den mittel- und langfristigen Verlauf dieser Defizite und auch nicht über das mit einer SARS-CoV-2-Infektion assoziierte Demenzrisiko. Infektionen mit SARS-CoV-2 führen zu bildmorphologisch und auf Blut-Biomarkerebene verifizierbaren ZNS-Schädigungen, auch bei nicht schwer erkrankten Patientinnen und Patienten. Einige kleinere PET Untersuchungen legen nahe, dass ein Teil der dadurch bedingten Defizite potentiell reversibel ist. Andere, durch ZNS-Ischämie und/oder neuronalen Zelltod bedingte Defizite bergen aufgrund der irreversiblen Schädigung das Potential zu persistieren.

7 Referenzen

1. A. Jaywant *et al.*, Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology* 46, 2235-2240 (2021).
2. Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe, High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594, 259-264 (2021).
3. D. Ayoubkhani *et al.*, Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 372, n693 (2021).
4. N. Mattsson, U. Andreasson, H. Zetterberg, K. Blennow, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA neurology* 74, 557-566 (2017).
5. A. Varatharaj *et al.*, Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 7, 875-882 (2020).
6. A. Soraas *et al.*, Self-reported Memory Problems 8 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 4, e2118717 (2021).
7. J. H. Becker *et al.*, Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 4, e2130645 (2021).
8. A. Hampshire *et al.*, Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 39, 101044 (2021).
9. G. Douaud *et al.*, Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv*, 2021.2006.2011.21258690 (2021).
10. L. V. Karnatovskaia *et al.*, Psychocognitive sequelae of critical illness and correlation with 3months follow up. *J Crit Care* 52, 166-171 (2019).
11. R. O. Hopkins, S. Brett, Chronic neurocognitive effects of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 11, 369-375 (2005).
12. R. O. Hopkins *et al.*, Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 340-347 (2005).
13. M. E. Mikkelsen *et al.*, The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 185, 1307-1315 (2012).
14. M. A. Ellul *et al.*, Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19, 767-783 (2020).
15. M. Schwabenland *et al.*, Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity* 54, 1594-1610 e1511 (2021).
16. J. Meinhardt *et al.*, Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience* 24, 168-175 (2021).
17. S. Khan, J. Gomes, Neuropathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Elife* 9, (2020).

18. F. Liang, Y. Wang, COVID-19 Anosmia: High Prevalence, Plural Neuropathogenic Mechanisms, and Scarce Neurotropism of SARS-CoV-2? *Viruses* 13, (2021).
19. D. W. L. Wong et al., Multisystemic Cellular Tropism of SARS-CoV-2 in Autopsies of COVID-19 Patients. *Cells* 10, (2021).
20. J. Bhatnagar et al., Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication and Tropism in the Lungs, Airways, and Vascular Endothelium of Patients With Fatal Coronavirus Disease 2019: An Autopsy Case Series. *J Infect Dis* 223, 752-764 (2021).
21. A. H. Aamodt et al., Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. *Journal of neurology* 268, 3574-3583 (2021).
22. R. De Lorenzo et al., Blood neurofilament light chain and total tau levels at admission predict death in COVID-19 patients. *Journal of neurology* 268, 4436-4442 (2021).
23. R. Sutter et al., Serum Neurofilament Light Chain Levels in the Intensive Care Unit: Comparison between Severely Ill Patients with and without Coronavirus Disease 2019. *Annals of neurology* 89, 610-616 (2021).
24. M. Prudencio et al., Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Transl Med* 13, (2021).
25. M. Ameres et al., Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *Journal of neurology* 267, 3476-3478 (2020).
26. A. L. Benedet et al., Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA neurology*, (2021).
27. N. Kanberg et al., Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 95, e1754-e1759 (2020).
28. J. A. Frontera et al., Elevation of Neurodegenerative Serum Biomarkers among Hospitalized COVID-19 Patients. *medRxiv*, 2021.2009.2001.21262985 (2021).
29. R. W. Paterson et al., Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes. *Brain Commun* 3, fcab099 (2021).
30. S. Bozzetti et al., Neurological symptoms and axonal damage in COVID-19 survivors: are there sequelae? *Immunol Res* 69, 553-557 (2021).
31. N. A. Aziz, M. L. S. Santos, M. M. B. Breteler, The association between SARS-CoV-2 infection and neuronal damage: A population-based nested case-control study. *medRxiv*, 2021.2009.2002.21263019 (2021).
32. J. A. Hosp et al., Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 144, 1263-1276 (2021).
33. E. Guedj et al., Long COVID and the brain network of Proust's madeleine: targeting the olfactory pathway. *Clin Microbiol Infect* 27, 1196-1198 (2021).

34. A. Kas et al., The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48, 2543-2557 (2021).
35. G. Blazhenets et al., Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med* 62, 910-915 (2021).
36. W. C. Chiu et al., Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol* 21, 1068-e1059 (2014).
37. C. H. Tseng, W. S. Huang, C. H. Muo, C. H. Kao, Increased risk of dementia among chronic osteomyelitis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34, 153-159 (2015).
38. P. N. Sipila et al., Hospital-treated infectious diseases and the risk of dementia: a large, multicohort, observational study with a replication cohort. *Lancet Infect Dis* 21, 1557-1567 (2021).
39. A. C. Wendeln et al., Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature* 556, 332-338 (2018).