

Aus dem  
Charité Zentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

## Habilitationsschrift

### Kognitionsstörungen bei neurologischen Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Christiana Franke, geb. Ossig**

Eingereicht: Dezember 2023

Dekan: Professor Dr. med. Joachim Spranger

Meinen Kindern  
Oskar und Isabelle  
gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Kognition und Kognitionsstörung.....	6
1.2. Kognitionsstörung bei neurodegenerativen Erkrankungen.....	8
1.2.1. Das idiopathische Parkinsonsyndrom.....	8
1.2.2. Morbus Alzheimer .....	10
1.3. Kognitionsstörungen bei neuroimmunologischen Erkrankungen.....	11
1.3.1. Multiple Sklerose.....	11
1.3.2. Autoimmunenenzephalitis.....	13
1.4. Kognitionsstörungen bei viralen Erkrankungen.....	14
1.4.1. HIV .....	14
1.4.2. Influenza .....	15
1.4.3. SARS-CoV-2 und COVID-19 .....	16
1.5. Ziele der wissenschaftlichen Arbeit .....	17
<b>2. Eigene Arbeiten .....</b>	<b>18</b>
2.1. Neuropsychiatrische Symptome beim idiopathischen Parkinson Syndrom.....	18
2.1.1. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease .....	18
2.1.2. Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease .....	30
2.2. Subjektive Kognitionsstörungen .....	44
2.2.1. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline .....	44
2.2.2. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome - A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients.....	57
2.2.3. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome .....	62
<b>3. Diskussion .....</b>	<b>68</b>
3.1. Nicht-motorische Symptome korrelieren nur bedingt mit den motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom .....	68
3.2. Subjektive Kognitionsstörungen können einer manifesten Demenz vorausgehen .....	70
3.3. Kognitionsstörungen bei Post-COVID-19 Syndrom .....	72
<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>5. Literaturangaben .....</b>	<b>77</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>82</b>
<b>7. Erklärung .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAND	HIV-assoziierte neurokognitive Störung
iPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
iPS-D	Demenz beim idiopathischen Parkinsonsyndrom
MCI	mild cognitive impairment
MS	Multiple Sklerose
SCD	subjective cognitive decline
PET	Positionsemissionstomographie
RRMS	schubförmige MS (relapsing, remitting MS)
SPMS	sekundär progrediente MS
PPMS	primär progrediente MS
PRMS	progrediente schubförmige MS
cMRT	kranielle Kernspintomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
PKG	Parkinson's KinetiGraph
PCS	Post-COVID-19 Syndrom

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Habilitationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

# 1. Einleitung

## 1.1. Kognition und Kognitionsstörung

Unter Kognition versteht man die geistigen Prozesse und Fähigkeiten, die es dem Menschen ermöglichen, Informationen und Inhalte zu verarbeiten, zu verstehen, zu verknüpfen, zu speichern, wieder abzurufen und anzuwenden. Kognition beinhaltet sämtliche mentale Fähigkeiten, die angewendet werden, um das Sein wahrzunehmen, zu denken, Probleme zu lösen, Entscheidungen zu treffen, zu lernen, zu kommunizieren und unser Verhalten zu kontrollieren<sup>96</sup>.

Die kognitiven Funktionen umfassen folgende Aspekte<sup>1</sup>:

- Die kognitive Funktion *Wahrnehmung* bezeichnet die Fähigkeit, Informationen über die Sinnesorgane aufzunehmen und zu interpretieren. Dies umfasst die Verarbeitung sämtlicher sensorischer Reize visueller, auditiver und taktiler Art.
- Die kognitive Funktion *Aufmerksamkeit* bezeichnet die Fähigkeit, sich bewusst auf bestimmte Reize, Informationen oder Aufgaben zu konzentrieren, während andere Reize oder Ablenkungen unterdrückt werden.
- Die kognitive Funktion *Gedächtnis* bezeichnet die Fähigkeit, Informationen zu speichern, abzurufen und zu erinnern. Das Gedächtnis wird in das Kurzzeitgedächtnis (Arbeitsgedächtnis) und das Langzeitgedächtnis (episodisches Gedächtnis, semantisches Gedächtnis) unterteilt.
- Die kognitive Funktion *Sprache* und die damit verbundene *Kommunikation* bezeichnet die Fähigkeit, Wörter, Sätze und Regeln zu verwenden, um Informationen zu übermitteln und zu verstehen. Dies umfasst sowohl das Sprechen als auch das Verstehen von gesprochener und geschriebener Sprache.
- Die kognitive Funktion *Denken* und *Problemlösung* ermöglichen, Informationen zu analysieren, zu bewerten, zu vergleichen und Zusammenhänge herzustellen. Probleme können erkannt und Lösungsstrategien entwickelt werden, um Entscheidungen zu treffen.
- Die kognitive Funktion *Planung* und *Organisation* beschreibt die Adressierung der Aufgabenplanung, Zielumsetzung, Ressourcenmobilisierung und Handlungsablaufstrukturierung.
- Durch die kognitive Funktion *Urteilsvermögen* können Situationen bewertet, Informationen interpretiert und in Folge fundierte Entscheidungen getroffen werden.

- Die *exekutiven* kognitiven Funktionen umfassen die Möglichkeit zur Selbstregulation, Impulskontrolle, zur Planung und Umsetzung von Strategien sowie zur flexiblen Anpassung an neue Situationen.

Durch das komplexe Zusammenspiel von kognitiven Funktionen können Informationen verarbeitet, Probleme gelöst, Inhalte verstanden, erlernt und behalten werden. Es ermöglicht dem Menschen zu kommunizieren und sein Verhalten im Rahmen des gesellschaftlichen Miteinanders anzupassen. Die Kognition ist somit wesentlicher Bestandteil des täglichen Lebens. Kognition wird meist von Emotion und Motivation unterschieden, wenngleich diese die Aufmerksamkeit und damit die Kognition direkt beeinflussen. Kommt es zu einer Beeinträchtigung oder einem Ausfall der Kognitionsfähigkeit, der subjektiv beschrieben oder objektiv erhoben sein kann, spricht man von einer Kognitionsstörung. Die Kognitionsstörung ist somit definiert als Beeinträchtigung der oben genannten kognitiven Funktionen und hat direkten Einfluss auf die Funktionsfähigkeit einer Person.

Kognitionsstörungen können im Rahmen unterschiedlichster neurologischer Erkrankungen auftreten. Die Art und Schwere der kognitiven Beeinträchtigung variiert je nach zugrunde liegender Ursache und den individuellen Umständen. Kognitionsstörungen können als subjektiv wahrgenommenes kognitives Defizit (subjective cognitive decline, SCD), als leichte Beeinträchtigung kognitiver Defizite (mild cognitive impairment, MCI) oder als manifeste Demenz bestehen<sup>2</sup>. Bei Patienten mit einem SCD bestehen die Beschwerden nicht im Zusammenhang mit einem akut auslösenden Ereignis und zeigen keine Auffälligkeiten der alters-, geschlechts- und bildungsangepassten Leistung in der standardisierten kognitiven Testung. Bei MCI Patienten und bei Patienten mit einer Demenz hingegen lässt sich ein konkreter Nachweis der wahrgenommenen Kognitionsstörung in der kognitiven Testung befunden, welcher wiederum unterschiedlich schwer ausgeprägt sein und verschiedene Domänen betreffen kann.

Die Charakterisierung und Klassifizierung kognitiver Leistungen beziehen sich stets auf vordefinierte Domänen. Die neuropsychologische Testung erhebt durch die jeweilig angewandten Tests wiederum Ergebnisse von definierten Subdomänen, wobei in der Definition dieser, deutliche Inkonsistenzen in der Literatur bestehen<sup>97</sup>. Prinzipiell werden die Domänen den Gehirnbereichen zugeordnet, in denen die jeweiligen Prozesse ablaufen<sup>98</sup>. Neuere konzeptuelle Ansätze fokussieren sich auf die Aktivierung und Interaktion bestimmter Schaltkreise in der Beurteilung verschiedener Domänen<sup>3</sup>.

Im Folgenden sollen anhand von Krankheitsbildern Kognitionsstörungen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen dargestellt werden.

## 1.2. Kognitionsstörung bei neurodegenerativen Erkrankungen

### 1.2.1. Das idiopathische Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS) ist klinisch durch motorische und nicht-motorische Symptome gekennzeichnet. Die nicht-motorischen Symptome haben sowohl für die Definition des Krankheitsbildes, als auch in den Aspekten zur Versorgung und Behandlung der betroffenen Patienten an Bedeutung gewonnen<sup>4</sup>, nicht zuletzt da dies entscheidend für die Lebensqualität der Patienten ist<sup>5</sup>. Nicht-motorische Symptome beim iPS werden in autonome und neuropsychiatrische Symptome eingeteilt und können sowohl im motorischen OFF als auch im motorischen ON auftreten<sup>6</sup>. Die Kognitionsstörungen beim iPS werden den neuropsychiatrischen Symptomen zugeordnet. Das Spektrum kognitiver Beeinträchtigung bei iPS Patienten umfasst unterschiedliche Ausprägungen – von iPS-SCD, iPS-MCI und iPS-Demenz (iPS-D)<sup>7</sup>. Patienten mit iPS-MCI können alleinig subtile Schwierigkeiten bei komplexen funktionellen Aufgaben oder je nach Anzahl der betroffenen kognitiven Bereiche in Einzel- oder Mehrfachdomänenstörung klassifiziert werden<sup>7</sup>. Patienten mit iPS-D weisen kognitive Beeinträchtigungen in mindestens zwei von vier kognitiven Domänen auf, die so schwerwiegend sind, dass die bereits beeinträchtigte Alltagsfähigkeit neben der im Rahmen der Grunderkrankung bestehenden motorischen und autonomen Symptomatik erheblich beeinträchtigt ist. Des Weiteren kann die iPS-D als milde (mit nur leichter Beeinträchtigung auf die tägliche Funktionsweise), moderate und schwere (Unfähigkeit zum selbständigen Leben) Demenz klassifiziert werden<sup>8</sup>.

Bis zu 15% der iPS Patienten sind von Kognitionsstörungen betroffen und weisen kognitive Beeinträchtigungen unterschiedlicher Domänen auf<sup>9</sup>. Dies beinhaltet die Aufmerksamkeit, visuospatiale Fähigkeiten und insbesondere exekutive Funktionen, wie die mentale Flexibilität, das „Set-Shifting“, die effiziente Planung zukünftiger Handlungen und die Problemlösung<sup>10</sup>.

Querschnittsstudien zeigen, dass rund 25% der iPS Patienten ein MCI haben, zum Teil schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, welches sich auf eine Prävalenz von 40-50% nach 5 Jahren Krankheitsverlauf erhöht<sup>11, 12</sup>. Im Gegensatz dazu liegt die geschätzte Prävalenz von MCI in der allgemeinen älteren Bevölkerung (Alter zwischen 60 bis 90 Jahre) zwischen 16-20%<sup>13</sup>.



Hinsichtlich der Entwicklung einer Demenz haben iPS Patienten ein 2,5- bis 6-mal höheres Risiko, als Menschen ohne iPS im vergleichbaren Alter<sup>14</sup>. Der Querschnittsanteil von iPS Patienten, die an einer Demenz leiden, liegt bei 24-31%<sup>15</sup>. Obwohl die Daten zwischen den unterschiedlichen Studien variieren, beträgt die kumulative Prävalenz einer Demenzentwicklung bei einem durchschnittlichen Alter von 54 bis 70 Jahren bei Diagnosestellung 17% fünf Jahre nach der Diagnosestellung, 46% zehn Jahre nach der Diagnosestellung und 83% 20 Jahre nach der Diagnosestellung im Vergleich zu einer globalen Demenzprävalenz von 5-7% in der allgemeinen Bevölkerung bei einem Lebensalter von über 60 Jahren<sup>16</sup>. Somit besteht trotz Varianz ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Demenz bei iPS Patienten. Im Krankheitsverlauf, im Schnitt etwa 17 Jahre nach Diagnosestellung weisen rund 80 % der Patienten eine Demenz auf<sup>17</sup>. Hierbei scheint der jeweilige motorische Parkinson-Typ einen gewissen prognostischen Wert zu haben: Patienten mit Tremordominanz-Typ sind seltener betroffen als Patienten mit akinetisch-rigidem Typ<sup>15</sup>.

Pathophysiologisch spielt der Nervenzelluntergang dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra und die Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein in Lewy-Körperchen die bedeutendste Rolle für die Entwicklung von Kognitionsstörungen. Nachgewiesen werden kann insbesondere die Denervierung dopaminerger Terminalen im assoziativen dorsalen Caudatum bei Patienten mit iPS-MCI im Vergleich zu iPS Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung<sup>18</sup>. Bei Patienten mit iPS-D besteht zudem ein Untergang des lateralen dopaminergen Systems zu frontalen, parietalen und temporalen kortikalen Regionen<sup>18</sup>.

Auch Nebenwirkungen durch Medikamente, vor allem Anticholinergika, Urologika und Trizyklika, die ebenfalls anticholinerg wirken, können Kognitionsstörungen verursachen. Exekutive Störungen wie Impulskontrollstörungen werden zudem in bis zu 40% als Medikamentennebenwirkungen zum Beispiel bei Dopaminagonisten beobachtet<sup>19, 20</sup>. Hinsichtlich einer Pharmakotherapie hat nur Rivastigmin eine Zulassung für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei iPS-Patienten. Der Cholinesterase-Inhibitor erzielte in der Zulassungsstudie im Vergleich zu Placebo moderate Effekte in der kognitiven Subskala der ADAS<sup>21</sup>.

Die S2k-Leitlinie zur Parkinson-Syndromen empfiehlt, dass Rivastigmin bei der Behandlung kognitiver Symptome genutzt werden sollte. Zudem weist sie auf den möglichen Einsatz von Donepezil hin, wobei dieser Cholinesterase-Inhibitor nicht für die Behandlung von iPS-Patienten zugelassen ist<sup>99</sup>. Neben der Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren kann eine Optimierung der Parkinson-Therapie sowie der Begleitmedikation

angestrebt werden. Hierbei sollte auf Anticholinergika und andere Substanzen mit potenziell negativem Einfluss (z.B. Betablocker) verzichtet werden. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehört die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, die Behandlung von Schlafstörungen und eine adäquate medizinische Betreuung. Eine ambulante Versorgung ist aufgrund des erhöhten Delirrisikos gegenüber einer stationären Aufnahme zu bevorzugen.

### 1.2.2. Morbus Alzheimer

Der M. Alzheimer ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung des Gehirns und die häufigste Form einer Demenz. Der progrediente Verlust kognitiver Funktionen ist das Kardinalsymptom der Erkrankung. Neben dem Gedächtnisverlust ist der M. Alzheimer gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, Sprachstörungen und Defizite in der räumlichen Orientierung sowie in deren Folge durch einen Verlust grundlegender Fähigkeiten wie z.B. der Selbstpflege. Neuropsychiatrische Symptome wie Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Depressionen und Veränderungen im Persönlichkeitsverhalten treten begleitend auf. Die klinische Symptomatik manifestiert sich langsam progredient und durchläuft ein mehrjähriges Stadium der leichten kognitiven Störung („mild cognitive impairment“, MCI), bevor die Phase der Demenz erreicht wird. Abzugrenzen vom MCI ist der subjektive kognitive Abbau („subjective cognitive decline“, SCD). Hierbei gibt der Patient eine subjektiv wahrgenommene Verschlechterung seiner kognitiven Fähigkeiten an, ohne dass jedoch objektive klinische Kriterien für die Diagnose MCI oder Demenz erfüllt sind. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass SCD ein Vorläufer von MCI und Demenz sein kann und somit auch eine wichtige Rolle bei der Früherkennung und Prävention von kognitiven Beeinträchtigungen spielt<sup>22</sup>.

Die genaue Ätiologie des M. Alzheimer ist bislang nicht vollständig verstanden; neben genetischen Ursachen spielen aber wohl auch Umweltfaktoren eine Rolle in der Krankheitsentstehung. Pathophysiologisch ist vermutlich die Ansammlung von abnormen Proteinablagerungen im Gehirn, insbesondere Beta-Amyloid-Plaques und phosphorylierten Tau-Protein Aggregaten ursächlich. Diese Ablagerungen führen zu einer reduzierten neuronalen Verbindungsfähigkeit, einer unspezifischen Mikrogliaaktivierung und zu einem Zelluntergang<sup>23</sup>. Durch den Nachweis von Biomarkern ist es in den letzten Jahren zu erheblichen Fortschritten hinsichtlich der Diagnostik der Erkrankung gekommen, was dazu geführt hat, dass der M. Alzheimer nicht mehr nur syndromal definiert wird, sondern nun ein biologisches Krankheits- und Diagnostikverständnis existiert<sup>24</sup>. Basierend auf

neuropathologischen Untersuchungen beginnt der pathologische Prozess bereits viele Jahre vor dem klinischen Symptombeginn<sup>25</sup>. Mithilfe von Biomarkern im Liquor und molekularer Bildgebung zur Identifikation von  $\beta$ -Amyloid und phosphorylierten Tau-Protein Aggregaten ist es möglich, den Krankheitsprozess bereits im Stadium des MCI zu erkennen und zu diagnostizieren. Während die Liquorbiomarker und die Positronenemissionstomographie (PET) methodisch ausgereift sind und in der klinischen Praxis eingesetzt werden können, befinden sich auch Biomarker, die im Blutplasma messbar sind, in Entwicklung<sup>26, 27</sup>. Perspektivisch wird durch diese Entwicklung die Diagnostik, die aktuell durch die Notwendigkeit einer Lumbalpunktion oder einer PET im Zugang limitiert ist, breitere Anwendung finden. Hiermit gehen Chancen für die Früherkennung des M. Alzheimer einher, aber auch zahlreiche neue Herausforderungen. Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung sind die aktuell verfügbaren Antidementiva (z.B. Memantin als Acetylcholinesterasehemmer) hinsichtlich eines symptomatischen Effekts mit temporärer Stabilisierung gut evaluiert, beeinflussen aber nicht das pathologische Fortschreiten der Krankheit<sup>28</sup>. Diesbezüglich stehen künftig andere, ggf. sogar kausale therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, wie die erste Generation von Antikörpern gegen  $\beta$ -Amyloid, welche die Amyloidlast im Gehirn deutlich reduzieren können und somit potenziell das Fortschreiten der Symptome verlangsamen. Der gegen  $\beta$ -Amyloid gerichtete Antikörper Lecanemab wird hierfür voraussichtlich als erster in Europa die Zulassung erhalten<sup>29</sup>. Hierdurch werden die therapeutischen Möglichkeiten beim M. Alzheimer wesentlich erweitert. Vor diesem Hintergrund erhält die biomarkerbasierte Früherkennung eine zentrale Bedeutung. Insgesamt zeichnet sich somit eine deutlich erhöhte Komplexität der Pharmakotherapie des M. Alzheimer in naher Zukunft ab, die wesentliche Bedeutung für die Versorgung der Patienten haben wird.

### 1.3. Kognitionsstörungen bei neuroimmunologischen Erkrankungen

#### 1.3.1. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei der das Immunsystem das eigene Nervengewebe angreift. Dies führt typischerweise zu Demyelinisierungsherden im Gehirn und Rückenmark und klinisch zu vielfältigen Symptomen, die sensomotorische Störungen aber auch kognitive und affektive Beeinträchtigungen umfassen können. Die verschiedenen Formen der Multiplen Sklerose

können schubförmig remittierend (RRMS), sekundär progredient (SPMS), primär progredient (PPMS) und progredient schubförmig (PRMS) sein<sup>30</sup>.

Hinsichtlich der Kognitionsstörungen stehen bei Patienten mit Multipler Sklerose insbesondere Defizite der Aufmerksamkeit, des visuellen und verbalen Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen im Vordergrund<sup>31</sup>. Kognitive Beeinträchtigungen treten bei allen Phänotypen der Multiplen Sklerose auf. Bereits Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und radiologisch isoliertem Syndrom sind in 20–25% der Fälle betroffen; 30–45% der Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose und sogar 50–75% der Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose weisen Kognitionsstörungen auf<sup>32</sup>. Interindividuell besteht eine hohe Variabilität. Führend sind jedoch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Lernen und das Gedächtnis beeinträchtigt. Defizite der exekutiven Funktion und der visuospatialen Verarbeitung werden ebenfalls berichtet, sind jedoch insgesamt seltener<sup>31</sup>. Störungen der Sprache, des semantischen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit bestehen immerhin bei etwa 10% aller Patienten<sup>33</sup>. Auf Basis unterschiedlicher Daten in der Literatur scheint es jedoch so, dass insbesondere bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, das semantische Gedächtnis häufiger beeinträchtigt ist als bisher angenommen<sup>34</sup>.

Erhobene Kognitionsstörungen können korrelierend mit bildgebenden Veränderungen, z. B. einer Thalamusatrophie<sup>35</sup> auftreten. Die regelmäßige Erhebung einer fortschreitenden kognitiven Beeinträchtigung ist einer der wichtigen Parameter zur klinischen Verlaufsbeurteilung. Neue oder progrediente kognitive Defizite können aber auch ein Anzeichen für eine akute Krankheitsaktivität sein. Unkontrollierte Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass auch akute Veränderungen der Kognition auf einen Schub hinweisen können<sup>36, 37</sup> und auch dann entsprechend therapiert werden sollten.

Zugelassene Therapeutika für die Behandlung kognitiver Symptome bei Patienten mit Multipler Sklerose existieren nicht. Fampridin, ein Medikament zur Gangverbesserung bei der Multiplen Sklerose, kann zumindest zu einer transienten Verbesserung kognitiver Defizite führen<sup>38</sup>. Eine dauerhafte immunmodulatorische Therapie scheint insbesondere dann einen positiven Effekt auf die Kognitionsstörung zu haben je aggressiver sie ist<sup>39</sup>. Die Behandlung sollte stets unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung gesteuert werden.

### 1.3.2. Autoimmunenzephalitis

Die Identifizierung von Autoantikörpern gegen Nerven- oder Gliazellen als Ursache einer autoimmunen Enzephalitis hat zu einer umfassenden Änderung der Behandlung bei neurologischen aber auch psychiatrischen Erkrankungen geführt<sup>40</sup>. Dies betrifft zum einen diagnostische und therapeutische Algorithmen, zum anderen konnten so auf revolutionäre Weise neue Erkenntnisse gewonnen werden, die unser grundsätzliches Verständnis der Entstehung neurologischer Erkrankungen verändert haben. Dies gilt insbesondere für Symptomkomplexe, die bislang als dissoziativ, infektassoziiert, kryptogen oder „unklar“ eingeschätzt wurden<sup>41</sup>. Zu den häufigen klinischen Symptomen gehören affektive und psychomotorische Veränderungen, spezifische Bewegungsstörungen, epileptische Anfälle und Schlafstörungen. Häufig bestehen kognitive Störungen bereits als Primärsymptom oder es kommt im Verlauf zur Entwicklung einer antikörperassoziierten Demenz. Die Diagnosestellung stellt häufig eine Herausforderung dar, da die Symptome vielfältig sind und auch Überlappungen mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen bestehen.

Autoimmunenzephalitiden können durch Antikörper gegen intrazelluläre Antigene und durch Antikörper gegen Oberflächenantigene ausgelöst werden. Bei Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen intrazelluläre Zielstrukturen liegt häufig ein Tumor zugrunde. Führend sind hier Thymome, kleinzellige Lungenkarzinome, Ovarial- oder Hodenkarzinome zu nennen<sup>42</sup>, die die sogenannten onkoneuralen Antikörper exprimieren. Die zytotoxische T-Zell-Antwort führt hierbei zur neuronalen Schädigung. Die Suche und Therapie des malignen Primarius sind für die Behandlung essenziell. Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen oberflächlich gelegene neuronale Strukturen wirken, im Gegensatz zu intrazellulären Antikörpern, direkt pathogen<sup>43,44</sup>. Diese Form der Autoimmunenzephalitis spricht besser auf eine Immuntherapie an und ist seltener mit Tumoren assoziiert als klassische paraneoplastische Enzephalitiden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Autoimmunenzephalitis sollte eine Antikörperdiagnostik in Liquor und Serum erfolgen, selbst wenn die kraniale Kernspintomographie (cmRT), die Basisliquoruntersuchungen und das Elektroenzephalogramm (EEG) unauffällig sind.

Die Behandlung der Autoimmunenzephalitis sollte bei klinischem Verdacht so früh wie möglich, gegebenenfalls auch bei noch ausstehendem Antikörpernachweis, erfolgen. Ziel ist es, die bestehende Autoimmunreaktion zu unterdrücken und dadurch die Entzündungen des Gehirns zu kontrollieren. Meist kommen primär immunsuppressive Medikamente wie

Glukokortikoide, Immunglobuline und weitere Immunmodulatoren zum Einsatz. Alternativ stehen Plasmapherese und Immunadsorption als therapeutische Bluttrennverfahren zur Verfügung<sup>45</sup>.

Im Vergleich zur Autoimmunenzephalitis mit subakutem Beginn handelt es sich bei antikörperassozierten Demenzen meist eher um einen langsam fortschreitenden Prozess mit kognitiven Defiziten, die die Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisleistung sowie Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Bereich betreffen. Ein zugrunde liegender autoimmuner Mechanismus sollte insbesondere dann evaluiert werden, wenn die Patienten nicht die üblichen Kriterien für etablierte Formen neurodegenerativer Demenz erfüllen, sondern stattdessen eine klinische Präsentation mit subakutem Beginn, psychiatrischen Symptomen und fluktuierendem Krankheitsverlauf vorliegt. Autoimmune Demenzen sind insgesamt eher selten, dennoch ist die diesbezügliche Diagnostik wichtig, da es sich hierbei um eine Form von kognitivem Abbau handelt, die potenziell kausal zu behandeln ist<sup>45</sup>.

Eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach immunmodulatorischer Therapie bei Patienten mit vermuteter autoimmuner Demenz kann immerhin bei 64% der Patienten erreicht werden<sup>46</sup>.

#### 1.4. Kognitionsstörungen bei viralen Erkrankungen

Erregerbedingte Kognitionsstörungen bestehen meist im Rahmen von Enzephalopathien, die akut auftreten oder anhaltend sind. Eine Vielzahl von Krankheiten kann eine Enzephalopathie verursachen, einschließlich viralen Erregern und unabhängig davon, ob der zugrunde liegende Erreger das zentrale Nervensystem (ZNS) überhaupt erreicht<sup>47</sup>.

Sekundäre entzündliche Reaktionen des Gehirns können durch periphere Infektionen ausgelöst werden. Durch Entzündungsmediatoren und in Abhängigkeit von Dauer, Intensität und weiteren (auto-)immunologischen Mechanismen kommt es zur Neuroinflammation<sup>48</sup>, die mit langfristigen neurologischen Schäden, insbesondere kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wird und sich in Inzidenz und Prognose hinsichtlich der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen niederschlägt<sup>49</sup>.

##### 1.4.1. HIV

Aufgrund des bestehenden weitverbreiteten Zugangs zur hochaktiven antiretroviralen Therapie hat sich die mit HIV verbundene Sterblichkeit dramatisch verringert und die durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen mit HIV ist deutlich gestiegen<sup>50</sup>. Kognitive Störungen stellen jedoch ein Hauptanliegen in der Versorgung der Patienten mit

HIV dar<sup>51</sup>. Die HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND) und die HIV-assoziierte Demenz (HAD) sind gut beschrieben. Die HAND ist definiert als Beeinträchtigung von mindestens zwei Bereichen der neuropsychologischen Funktion sowie dem Grad der Beeinträchtigung der täglichen Funktion. Es wird eine hohe Prävalenz von über 50% angenommen, obwohl viele Patienten asymptomatisch oder nur gering beeinträchtigt sind, wenn eine antiretrovirale Therapie konsequent angewandt wird<sup>52</sup>. Die antiretrovirale Therapie verringert das Auftreten von HAD, führt jedoch zu einer hohen Prävalenz leichter neurokognitiver Störungen<sup>53</sup>. Sowohl das zunehmende Alter als auch der HIV-positive Status sind mit einem höheren Risiko für kognitive Beeinträchtigungen verbunden<sup>54</sup>. Besonders in den Bereichen Aufmerksamkeit, Psychomotorik, exekutive Funktionen und verbales Lernen erbringen HIV Patienten signifikant schlechtere Leistungen<sup>55, 56</sup>. Die verminderte kognitive Leistung bei HIV Erkrankten ist jedoch am ehesten multifaktoriell bedingt, da neben HIV-assoziierten Faktoren wie fortgeschrittener Immunschwäche, auch kardiovaskuläre und metabolische Faktoren sowie psychiatrische Vor- bzw. Begleiterkrankungen, wie eine Depression eine bedeutende Rolle spielen können<sup>57</sup>. Dies unterstützt auch die Erkenntnis, dass Therapien zur Behandlung von kognitiven Störungen, die hauptsächlich auf HIV gerichtet sind, wenig erfolgsversprechend sind.

#### 1.4.2. Influenza

Eine Infektion der Atemwege mit Influenzaviren verursacht die virale Atemwegserkrankung, die klinisch durch respiratorische Symptome und Fieber, aber typischerweise auch durch Muskelschmerzen gekennzeichnet ist<sup>58</sup>. Vorwiegend erfolgt die Ansteckung über die saisonalen Influenza A- und B-Viren. Jährliche Influenza-Epidemien unterschiedlicher Ausprägung treten normalerweise während der kälteren Jahreszeiten in den gemäßigten Klimazonen auf. Ganzjährig kann Influenza-Aktivität in tropischen und subtropischen Gebieten beobachtet werden, wobei verschiedene Höhepunkte zu unterschiedlichen Zeiten bestehen<sup>58</sup>.

Sporadische zoonotische Infektionen mit neuartigen Influenza-A-Viren, die von Vögeln oder Schweinen stammen, haben in der Vergangenheit bereits zu regionalen Krankheitsausbruchshäufungen mit befürchteter pandemischer Ausweitung geführt<sup>59, 60</sup>. Aber auch die saisonale Influenza Erkrankung ist nicht trivial, obwohl der Verlauf prinzipiell selbstlimitierend ist und in der Regel keine Symptome des zentralen Nervensystems auftreten. Bestimmte Subgruppen können jedoch zerebrale Manifestationen

während der Akutinfektion entwickeln, die von leichten kognitiven Beeinträchtigungen und Fatigue bis hin zu epileptischen Anfällen, Enzephalopathien und parkinsonähnlichen Bewegungsstörungen reichen<sup>61</sup>. In der Literatur existieren Fallberichte u.a. von einem amnestischen Syndrom mit korrespondierender Auffälligkeit in der Bildgebung<sup>62</sup>. Kinder scheinen, insbesondere bei fehlenden respiratorischen Symptomen ein Risiko für das Auftreten von Enzephalopathien zu haben<sup>63,64</sup>. Im Tiermodell führt sowohl die alleinige periphere virale Infektion als auch die zentral-entzündliche Infektion zu residualen Störungen des kognitiven und emotionalen Verhaltens. Ursächlich könnten neuroinflammatorische Prozesse vermittelt durch proinflammatorische Zytokine und die Reaktivierung von Mikroglia sein<sup>65, 66</sup>. Mikroskopisch führt die Influenza Erkrankung in Mäusen zu einer architektonischen Veränderung der Hippocampusneuronen<sup>67</sup>. Es scheint also möglich, dass die Neuroinflammation und Veränderungen der strukturellen Plastizität des Hippocampus bei der Influenzainfektion kognitive Defizite ursächlich erklären könnten.

Retrospektiv wird dieser pathophysiologische Mechanismus auch im Zusammenhang mit dem Auftreten der „Encephalitis lethargica“ diskutiert. Die „Encephalitis lethargica“ breitete sich von Europa ab dem Winter 1916-17 weltweit aus und dauerte bis in die 1930er Jahre an. Es wird angenommen, dass weltweit mehr als eine Million Patienten erkrankt waren<sup>68</sup>. Klinisch imponierte bei den Patienten ein erhöhtes Schlafbedürfnis, anhaltendes Fieber, Kopf- und Nackenschmerzen sowie Augenmuskellähmungen. Die Krankheit war entweder durch eine rasche Letalität oder durch eine schwere anhaltende Hirnschädigung gekennzeichnet, die insbesondere durch kognitive Störungen und eine parkinsonähnliche Bewegungsstörung auffiel<sup>69</sup>. Interessanterweise besteht ein zeitlicher Zusammenhang der „Encephalitis lethargica“ mit der großen Influenzapandemie von 1918, so dass eine virale Ursache als kausal diskutiert wird, jedoch bis heute nicht bewiesen ist<sup>70</sup>.

#### 1.4.3. SARS-CoV-2 und COVID-19

Seit Anfang 2020 ist die gesamte Welt von der der SARS-CoV-2 Infektion und der daraus resultierenden COVID-19 Erkrankung betroffen. Ungekannte Auswirkungen auf sämtliche Bereiche unseres Lebens gehen damit einher<sup>71</sup>. Obwohl sich die meisten Patienten von der Akutinfektion wieder erholen, bestehen bei etwa 10% der Patienten anhaltende Symptome<sup>72</sup>. Die Symptome werden allgemein als "Long COVID" bezeichnet und als post-COVID-19 Syndrom (PCS) klassifiziert, wenn sie länger als drei Monate nach der Akutinfektion bestehen<sup>73</sup>. Häufiger betroffen sind Frauen unter dem 50. Lebensjahr<sup>74, 75</sup>. Zu



den häufigsten neurologischen Symptomen gehören die Fatigue und kognitive Defizite<sup>76</sup>, was mit einem erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität einhergeht<sup>73</sup>. Hinsichtlich kognitiver Defizite werden von den Patienten Konzentrationsschwierigkeiten, Wortfindungsschwierigkeiten, Gedächtnislücken, Aufmerksamkeitsprobleme und "brain fog" berichtet. Systematische neuropsychologische Untersuchungen zeigen Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutiven Funktionen, phonemischer Flüssigkeit, kategorischer Flüssigkeit und Gedächtnisencodierung<sup>77, 78</sup>. Verschiedene pathophysiologischen Mechanismen, die der Entwicklung eines PCS und anhaltenden neurologischen Manifestationen nach einer SARS-CoV-2-Infektion zugrunde liegen, werden diskutiert. Eine virale Persistenz bzw. die direkte virale Invasion in das zentrale Nervensystem, eine endotheliale Störung und mikrozirkulatorische Dysfunktion, aber auch eine Neuroinflammation und damit assoziierte autoimmunologische Prozesse scheinen ursächlich<sup>79</sup>. Wissenschaftliche Arbeiten bezüglich einer Überaktivierung des Immunsystems mit einhergehender Freisetzung von Zytokinen und einer postviralen Induktion des Autoimmunsystems verdichten sich, insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit Gedächtnisstörungen.

## 1.5. Ziele der wissenschaftlichen Arbeit

Wir erleben eine rasante Weiterentwicklung in der Neurologie mit einer Neubewertung zuvor lang akzeptierter Krankheitsbilder durch neu entdeckte pathophysiologische Mechanismen, die insbesondere neuroimmunologische Aspekte betreffen. Das Ziel meiner Forschungsarbeiten und der hier vorgelegten Habilitationsschrift ist eine differenzierte Beurteilung verschiedener Arten von Kognitionsstörungen und damit assoziierter weiterer neuropsychiatrischer Symptome bei neurologischen Krankheitsbildern mit speziellem Fokus auf autoimmunologische Mechanismen.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Neuropsychiatrische Symptome beim idiopathischen Parkinson Syndrom

#### 2.1.1. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease

Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, Storch A.

J Parkinsons Dis. 2016 May 31;6(3):597-607. <https://doi.org/10.3233/JPD-150764>.

In dieser Arbeit war das Ziel, zirkadiane Muster und zeitliche Assoziationen zwischen nicht-motorischen Symptomen und motorischen Fluktuationen bei iPS Patienten zu untersuchen. In die Studie wurden 17 iPS Patienten ohne motorischen Fluktuationen, 15 Patienten mit motorischen Fluktuationen und 15 Kontrollprobanden ohne eine neurologische Vorerkrankung eingeschlossen. Die iPS Patienten wurden gebeten über fünf Tage stündlich ihren motorische Funktionszustand, unterteilt in „motor On mit Dyskinesie“ (gute Beweglichkeit mit Überbewegungen), „motor On ohne Dyskinesie“ (gute Beweglichkeit) und „motor Off“ (Unterbeweglichkeit) anzugeben. Alternativ konnten die Patienten angeben, wenn Sie den Zeitraum aufgrund von Mittags- oder Nachtschlaf nicht beurteilen konnten. Die Kontrollprobanden und die iPS Patienten erhielten zudem ein Tagebuch zur Erhebung der nicht-motorischen Symptome, dass im Falle der iPS Patienten parallel und stündlich über fünf Tage ausgefüllt wurde. Erfragt wurden neuropsychiatrische Symptome (Angst, Traurigkeit, innere Unruhe, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörung und Fatigue) und autonome Symptome (übermäßiges Schwitzen, übermäßiger Speichelfluss, Harnblasenentleerungsdrang und Schwindel).

Wir konnten zeigen, dass motorische und nicht-motorische Symptome und deren Wechsel überwiegend unabhängig voneinander auftreten. Eine zeitliche Korrelation besteht insbesondere zwischen den psychiatrischen nicht-motorischen Symptomen und dem motorischen Off.

### 2.1.2. Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease

Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, Storch A  
J Parkinsons Dis. 2017;7(2):325-330. <https://doi.org/10.3233/JPD-160996>

In dieser Arbeit wurden 17 stationär behandelte iPS Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und bestehenden motorischen Fluktuationen und deren Zusammenhang mit nicht-motorischen Symptomen untersucht. Die motorischen Fluktuationen wurden über fünf konsekutive Tage, stündlich durch die Patienten mit Hilfe eines Patiententagebuches in „motor On mit Dyskinesie“ (gute Beweglichkeit mit Überbewegungen), „motor On ohne Dyskinesie“ (gute Beweglichkeit) und „motor Off“ (Unterbeweglichkeit) bewertet. Alternativ konnten die Patienten angeben, wenn Sie den Zeitraum aufgrund von Mittags- oder Nachtschlaf nicht beurteilen konnten. Zudem erhielten die Patienten ein Tagebuch zur Dokumentation ihrer nicht-motorischen Symptome, die sie auch stündlich über fünf Tage dokumentierten. Erfragt wurden neuropsychiatrische Symptome (Angst, Traurigkeit, innere Unruhe, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörung und Fatigue) und autonome Symptome (übermäßiges Schwitzen, übermäßiger Speichelfluss, Harnblasenentleerungsdrang und Schwindel). Wir konnten zeigen, dass nur die neuropsychiatrischen Symptome Angst, Traurigkeit, sowie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung in zeitlichem Zusammenhang mit der motorischen Unterbeweglichkeit („motor Off“) auftreten, aber von der Intensität unterschiedlich stark bewertet werden. Somit geht eine ausgeprägte motorische Unterbeweglichkeit nicht zwangsweise mit einer stark ausgeprägten neuropsychiatrischen nicht-motorischen Symptomatik einher. Zudem konnte gezeigt werden, dass die motorische Beweglichkeit und vor allem ein Wechsel zwischen den motorischen Symptomen nicht zeitgleich mit einem veränderten Auftreten der nicht-motorischen Symptome besteht.

## 2.2. Subjektive Kognitionsstörungen

### 2.2.1. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline

Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, Spruth EJ, Franke C, Priller J, Kilimann I, Teipel S, Buerger K, Janowitz D, Laske C, Buchmann M, Peters O, Menne F, Fuentes Casan M, Wiltfang J, Bartels C, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Thelen M, Spottke A, Ramirez A, Kofler B, Fließbach K, Schneider A, Heneka MT, Brosseron F, Meiberth D, Jessen F, Wagner M; DELCODE Study Group.

Neurology. 2020 Sep 1;95(9):e1134-e1143.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010142>.

In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die von einem subjektiv wahrgenommenen kognitiven Abbau (SCD) berichten, bei denen aber trotz wahrgenommener kognitiver Beeinträchtigung weder die klinische Diagnose „leichte kognitive Störung“ bzw. „mild cognitive impairment“ (MCI) noch die Diagnose „Demenz“ gestellt werden kann.

Das Ziel der Studie war es, die einzelnen Domänen der neuropsychologischen Untersuchungen mit weiteren klinischen Untersuchungsbefunden bei SCD Patienten zu analysieren und ggf. ein Muster kognitiver Einschränkungen auch unter Berücksichtigung liquorologischer Untersuchungen bereits in frühen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zu identifizieren. In die multizentrische, prospektive Studie wurden 440 Patienten (209 gesunde Kontrollen und 240 SCD Patienten) eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten, dass SCD Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe geringfügige kognitive Defizite in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Sprache aufweisen. Diese Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sind des Weiteren mit niedrigeren  $\beta$ -amyloid<sub>42/40</sub> and  $\beta$ -amyloid<sub>42</sub>/phosphoryliertem Tau-181 Werten in der gesamten Untersuchungskohorte, insbesondere jedoch der SCD Kohorte assoziiert.

Diese Studie hat zum Verständnis von SCD beigetragen und wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Bedeutung der Früherkennung und kontinuierlichen Untersuchung kognitiver Veränderungen erbracht, die potentiell im weiteren Verlauf die Entwicklung zu einer leichten kognitiven Störung oder einer Demenz begünstigen können.

Diese Arbeit ist aus meiner Sicht von besonderer Relevanz, nicht zuletzt auch für meine weiteren Arbeiten im Bereich von postakut-infektiösen Kognitionsstörungen, so dass

ich mit trotz meiner lediglich bestehenden Mitautorenschaft entschlossen habe, sie in die Habilitationsschrift zu integrieren.

### 2.2.2. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome - A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients

Boesl F, Audebert H, Endres M, Prüss H, Franke C.

Front Neurol. 2021 Sep 16;12:738405. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738405>.

Das PCS ist ein vielfältiges Erkrankungsbild mit unterschiedlichen Symptomen. Häufig werden nach einer COVID-19 Erkrankung kognitive Einschränkungen berichtet. Wir haben in dieser Arbeit die ersten 100 Patienten untersucht, die sich in unserer neurologischen Post-COVID-19 Ambulanz am Charité Campus Benjamin Franklin vorgestellt haben. In diese Erhebung gingen nur Daten von Patienten ein, die die Kriterien eines PCS erfüllten – nämlich anhaltende oder neu aufgetretene Symptome mindestens 3 Monate nach der COVID-19 Akuterkrankung. Des Weiteren durften die Patienten keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen aufweisen.

Wir konnten feststellen, dass die Patienten, die sich in unserer neurologischen Sprechstunde vorstellen, überwiegend Frauen (n=67/100) sind, die Patienten im Mittel 46 Jahre alt sind und zu 90% einen milden Akutverlauf ihrer SARS-CoV-2 Infektion mit häuslicher Quarantäne verbracht hatten. An neurologischen Manifestationen wurden führend Fatigue und Kognitionsstörungen gefolgt von peripher-neurologischen Beschwerden berichtet. Dies entspricht großen Registerauswertungen und Kohortenanalysen<sup>80, 81</sup>.



# A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome – A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients

Fabian Boesl<sup>1\*</sup>, Heinrich Audebert<sup>1,2</sup>, Matthias Endres<sup>1,2,3,4,5</sup>, Harald Prüss<sup>1,3</sup> and Christiana Franke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, <sup>2</sup> Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Germany, <sup>3</sup> German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Berlin, Germany, <sup>4</sup> Excellence Cluster NeuroCure, Berlin, Germany, <sup>5</sup> German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Germany

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Sara Palermo,  
Unità di Neuroradiologia, Carlo Besta  
Neurological Institute (IRCCS), Italy

### Reviewed by:

Ava Easton,  
Encephalitis Society, United Kingdom  
Petya Apostolova,  
University of Freiburg Medical  
Center, Germany

### \*Correspondence:

Fabian Boesl  
fabian.boesl@charite.de

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neuroinfectious Diseases,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

**Received:** 08 July 2021

**Accepted:** 11 August 2021

**Published:** 16 September 2021

### Citation:

Boesl F, Audebert H, Endres M,  
Prüss H and Franke C (2021) A  
Neurological Outpatient Clinic for  
Patients With Post-COVID-19  
Syndrome – A Report on the Clinical  
Presentations of the First 100  
Patients. *Front. Neurol.* 12:738405.  
doi: 10.3389/fneur.2021.738405

**Background and Objectives:** Neurological and psychiatric symptoms are frequent in patients with post-COVID-19 syndrome (PCS). Here, we report on the clinical presentation of the first 100 patients who presented to our PCS Neurology outpatient clinic  $\geq 12$  weeks after the acute infection with SARS-CoV-2. To date, PCS is only defined by temporal connection to SARS-CoV-2 infection. Identification of clinical phenotypes and subgroups of PCS is urgently needed.

**Design:** We assessed clinical data of our first 100 ambulatory patients regarding clinical presentations; self-questionnaires focusing on daytime sleepiness, mood, and fatigue; and a screening assessment for detecting cognitive impairment.

**Results:** A total of 89% of the patients presenting to the Neurology outpatient clinic had an initially mild course of COVID-19 and had not been hospitalized. The majority of the patients were female (67 vs. 33% male). The most frequent symptom reported was cognitive impairment (72%). There were 30% of patients who reported cognitive deficits and scored below 26 points on the Montreal Cognitive Assessment Scale. Fatigue (67%), headache (36%), and persisting hyposmia (36%) were also frequently reported; 5.5% of all patients showed signs of severe depression.

**Discussion:** To our knowledge, this is the first report of patient data of a PCS Neurology outpatient clinic. Neurological sequelae also exist for more than 3 months after mainly mild SARS-CoV-2 acute infections. The reported symptoms are in accordance with recently published data of hospitalized patients.

**Keywords:** post-COVID-19, long-COVID-19, neurology, outpatient, SARS-CoV-2

## INTRODUCTION

Signs and symptoms that develop during or after an infection with SARS-CoV-2 and continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis are defined as post-COVID-19 syndrome (PCS) (1). Recent publications report a number of neurological and psychiatric symptoms including fatigue, cognitive impairment, insomnia, myalgia, headache, vertigo, anxiety, and depression (2–5). The most frequently reported PCS symptoms, analyzed in a Swedish cohort study in health care professionals with mild SARS-CoV-2 acute infection, were of neurological nature and led to continuous functional impairment in work, social, and home life (6). A retrospective cohort study showed that neurological and psychiatric disorders were more common after COVID-19 compared to other respiratory tract infections and influenza (7). Here, we present clinical data of ambulatory patients from a specialized PCS outpatient clinic for patients with neurological manifestations.

## METHODS

In September 2020, we established a PCS outpatient clinic focusing on neurological symptoms in the aftermath of COVID-19. Patients presenting to our outpatient clinic did not suffer from neurological diseases prior to the infection with SARS-CoV-2 and were referred from general practitioners or neurologists working in the outpatient setting. Between September 2020 and April 2021, patients admitted to our outpatient clinic were interviewed and examined by a physician who specialized in Neurology. All patients had a confirmed diagnosis of SARS-Cov-2 infection (either positive PCR testing for SARS-CoV-2-RNA during the acute infection or positive testing for SARS-CoV-2 antibodies). Self-questionnaires for further assessment of daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale, ESS), mood (Beck Depression Inventory Version I, BDI), and fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) were applied. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to detect cognitive impairment. **Tables 1, 2** show an overview of patient characteristics, clinical symptoms, and results of self-questionnaires and cognitive testing of our cohort.

## RESULTS

The mean age was 45.8 years (range: 20–79 years). Time between positive testing for SARS-CoV-2 and first presentation in our outpatient clinic varied from 85 to 426 days (mean, 184.5 days). Considerably more female (67%) than male (33%) patients were referred. The majority of the patients (89%) reported a mild course of acute SARS-CoV-2 infection with no need of oxygen supplementation or admission to a hospital. The most frequent symptoms were cognitive impairment (72%), fatigue (67%), headache (36%), and persisting hyposmia (36%). Further symptoms were myalgia (21%), vertigo (20%), and other pain syndromes (17%) including limb pain (9%). A total of 30% of patients with cognitive deficits showed pathologic MoCA scores ( $\leq 25/30$  points). In 6.5%, the ESS signified a severe excessive daytime sleepiness. Female patients tended to have a higher BDI score than

**TABLE 1 |** Characteristics of patients presenting to the neurological Post-COVID-19 outpatient clinic.

	Total	Female	Male
Number of patients	100	67	33
Mean age (years)	45.8	45.2	46.9
- Range	20–79	21–68	20–79
Mean time between positive SARS-CoV-2 testing and presentation in outpatient clinic (days)	184.5	186.9	179.7
- Range (days)	85–426	85–426	91–369
Mild COVID-19 course	89	61 (91.0%)	28 (84.8%)
Severe COVID-19 course	11	6 (9.0%)	5 (15.2%)
<b>Symptoms</b>			
Cognitive impairment	72	45 (67.2%)	27 (81.8%)
Fatigue	67	49 (73.1%)	18 (54.5%)
Headache	36	24 (35.8%)	12 (36.4%)
Myalgia	21	15 (22.4%)	6 (18.2%)
Limb pain	9	5 (7.5%)	4 (12.1%)
Other pain	17	12 (17.9%)	5 (15.2%)
Hyposmia	36	27 (40.3%)	9 (27.3%)
Vertigo	20	15 (22.4%)	5 (15.2%)

**TABLE 2 |** Evaluation of self-questionnaires and results of MoCA of patients presenting to the neurological post-COVID-19 outpatient clinic.

	Total	Female	Male
ESS (mean; 0–24 points; $n = 92$ )	8.6	8.3	9.2
- Normal daytime sleepiness (0–10 points)	61 (66.3%)	43 (67.2%)	18 (64.3%)
- Mild to moderate excessive daytime sleepiness (11–15 points)	25 (27.2%)	17 (26.5%)	8 (28.6%)
- Severe excessive daytime sleepiness (16–24 points)	6 (6.5%)	4 (6.3%)	2 (7.1%)
BDI (mean; 0–63 points; $n = 91$ )	13.5	14.1	12.3
- No depression (0–9 points)	35 (38.5%)	22 (34.9%)	13 (46.4%)
- Mild depression (10–19 points)	34 (37.4%)	25 (39.7%)	9 (32.1%)
- Moderate depression (20–29 points)	17 (18.7%)	11 (17.5%)	6 (21.4%)
- Severe depression (30–63)	5 (5.5%)	5 (7.9%)	0
FSS (mean; 1–7 points; $n = 91$ )	5.0	5.1	4.7
- No impairment due to fatigue (1–3 points)	18 (19.8%)	13 (20.3%)	5 (18.5%)
- Impairment due to fatigue (4–7 points)	73 (80.2%)	51 (79.7%)	22 (81.5%)
MoCA (mean; 0–30 points; $n = 72$ )	26.7	26.9	26.3
- Normal (26–30 points)	50 (69.4%)	32 (71.1%)	18 (66.7%)
- Pathologic ( $\leq 25$ points)	22 (30.6%)	13 (28.9%)	9 (33.3%)

male patients (14.1 vs. 12.3 points); 5.5% of the patients had severe depression, and 38.5% showed scores compatible with no depression. There were 80.2% of patients who reported significant impairment of their daily life due to fatigue measured by the FSS.



## DISCUSSION

We report data of patients who presented to our PCS Neurology outpatient clinic due to persisting neurological symptoms  $\geq 12$  weeks after the acute infection with SARS-CoV-2. To our knowledge, this is the first report of patient data of a PCS Neurology outpatient clinic. The percentage of patients who had an initial mild clinical course of the disease was slightly higher in comparison to the overall reported percentage of 81% mild disease courses in COVID-19 (8). Interestingly and according to recently published data of hospitalized patients, residual neurological complaints expressed by our cohort predominantly involved cognitive impairment, fatigue, and headache (2–5, 9). Thirty percent of patients reporting cognitive deficits showed pathologic MoCA scores resulting in further diagnostics including imaging, cerebrospinal fluid diagnostic, and neuropsychological assessment (10, 11). These additional data need evaluation in a sufficient number of patients with PCS to draw further conclusions.

Pathophysiological mechanisms of the described neurological deficits remain largely unknown for PCS. To date, biomarkers and imaging findings are not identified. For severe COVID-19 courses, inflammation, hypoxemia, and vascular mechanisms might contribute to etiopathogenesis. Additionally, an autoantibody production triggered by SARS-CoV-2 is postulated (12, 13). While male sex is proven to be a risk factor for severe COVID-19 acute disease course, women seem to be more vulnerable to develop PCS. This finding is in line with previously published data (14). This might be due to reporting bias, since women tend to seek medical advice more commonly. Another possible explanation is that women are more frequently prone to autoimmune disorders (15).

Anxiety and depression have been reported in patients with PCS; however, severe depression was only presented in 5% in our cohort. Overall prevalence of depressive symptoms in the German population is reported to be 8.1% compared to 61.5% in our cohort (16). The etiology of these neuropsychiatric symptoms needs further evaluation, but might be partially attributed to reactive mood alterations suitable for the prolonged impairment. As previously reported, fatigue in PCS has a high impact on the daily life of patients (14). Prevalence of fatigue in our patients was over four times higher than in a reported cohort of healthy individuals (18%) and higher than in a cohort of patients with multiple sclerosis (69 vs. 80.2%) (17). Distinguishing fatigue from excessive daytime sleepiness, the latter was only present in one third of our patients. This is a markedly higher prevalence than that reported of the general populations of several countries (18–21). Pathophysiological mechanisms of fatigue and sleep disorders including daytime sleepiness are under current investigation. Mannose-binding lectin deficiency and elevated interleukin-8 (IL-8) levels have been reported in patients suffering from fatigue and might serve as potential biomarkers (22).

We see a high demand of neurological PCS outpatient care, and rising numbers of PCS patients are to be expected. For

the best medical care of these patients, thoroughly assessed data of patients in the outpatient setting are needed. Close interdisciplinary collaboration between pneumologists, cardiologists, psychiatrist, psychosomatic physicians, and neurologists should be established for the most beneficial diagnostic workup and the development of management plans for PCS patients, which are currently unavailable. In the absence of medical therapeutic options, the valuable expertise of physiotherapists, occupational therapist, psychotherapists, and neuropsychologists is crucial in the treatment of PCS. Availability of specialized PCS rehabilitation centers and interdisciplinary treatment options is strongly needed. A broad organized network of structured patient education might prevent misinformation of affected patients in need. Further evaluation and in-depth studies of the pathophysiological mechanisms of PCS conditions are urgently needed to offer specific therapeutic regimens in the future.

## LIMITATIONS

This report is providing data of a single neurological outpatient clinic that was established to offer specialized medical care to patients with neurological manifestations of PCS. Therefore, comparison to a cohort of PCS patients without neurological manifestations was not possible. Comparison of our data with data of other neurological PCS outpatient clinics is needed to validate our data and allow generalization.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Charité's Ethics Committee Chairperson: Ms. Dr. Orzechowski Number: EA2/066/20 Charité–University Medicine Berlin. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

FB and CF conceptualized the project, had a major role in data collection, and wrote the manuscript. HA, ME, and HP conceptualized the project. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final draft.

## FUNDING

We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG, FR 4479/1-1) and the Open Access Publication Fund of Charité – Universitätsmedizin Berlin.

## REFERENCES

1. Overview. *COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19 | Guidance | NICE*. (2021). Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
2. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. (2021) 397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
3. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. (2021) 325:1525–34. doi: 10.1001/jama.2021.3331
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. (2020) 324:603–5. doi: 10.1001/jama.2020.12603
5. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. (2021) 174:576–8. doi: 10.7326/M20-5661
6. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. (2021) 325:2015–6. doi: 10.1001/jama.2021.5612
7. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. (2021) 8:416–27. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. (2020) 323:1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. (2021) 11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
10. Franke C, Warnke C, Gorsler A, Prüß H. Neurologische manifestationen bei patienten mit Post-COVID-19-Syndrom. *DGNeurologie*. (2021) 4:276–80. doi: 10.1007/s42451-021-00345-3
11. Schweitzer F, Kleineberg NN, Göreci Y, Onur OA, Franke C, Warnke C. Neuro-COVID-19 is more than anosmia: clinical presentation, neurodiagnostics, therapies, and prognosis. *Curr Opin Neurol*. (2021) 34:423–31 doi: 10.1097/WCO.0000000000000930
12. Kreye J, Reincke SM, Kornau H-C, Sánchez-Sendin E, Corman VM, Liu H, et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. *Cell*. (2020) 183:1058–69.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.049
13. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. (2021) 93:415–9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
14. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. (2021) 6:100122. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100122
15. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. (2014) 35:347–69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
16. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver symptomatik und diagnostizierter depression bei erwachsenen in deutschland: ergebnisse der studie zur gesundheit erwachsener in deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. (2013) 56:733–9. doi: 10.1007/s00103-013-1688-3
17. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*. (2008) 31:1601–7. doi: 10.1093/sleep/31.11.1601
18. Wu S, Wang R, Ma X, Zhao Y, Yan X, He J. Excessive daytime sleepiness assessed by the Epworth Sleepiness Scale and its association with health related quality of life: a population-based study in China. *BMC Public Health*. (2012) 12:849. doi: 10.1186/1471-2458-12-849
19. Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Berk M, Brennan SL, Pasco JA. Prevalence of excessive daytime sleepiness in a sample of the Australian adult population. *Sleep Med*. (2014) 15:348–54. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.783
20. Thorarinsdottir EH, Bjornsdottir E, Benediksdottir B, Janson C, Gislason T, Aspelund T, et al. Definition of excessive daytime sleepiness in the general population: feeling sleepy relates better to sleep-related symptoms and quality of life than the epworth sleepiness scale score. Results from an epidemiological study. *J Sleep Res*. (2019) 28:e12852. doi: 10.1111/jsr.12852
21. Takegami M, Sokejima S, Yamazaki S, Nakayama T, Fukuhara S. An estimation of the prevalence of excessive daytime sleepiness based on age and sex distribution of epworth sleepiness scale scores: a population based survey. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. (2005) 52:137–45.
22. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany - a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv [Preprint]*. (2021). doi: 10.1101/2021.02.06.21249256

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Boesl, Audebert, Endres, Prüss and Franke. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

### 2.2.3. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome

Franke C, Boesl F, Goereci Y, Gerhard A, Schweitzer F, Schroeder M, Foverskov-Rasmussen H, Heine J, Quitschau A, Kandil FI, Schild AK, Finke C, Audebert HJ, Endres M, Warnke C, Prüß H.

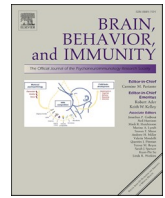
Brain Behav Immun. 2023 Jan 16;109:139-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.006>.

In dieser Arbeit haben wir einen Beitrag zur Identifizierung pathophysiologischer Mechanismen des PCS geleistet. Es werden verschiedene Entstehungsmechanismen diskutiert, unter anderem die mögliche Rolle von postviralen Autoimmunprozessen in der Entstehung von gegen das Gehirn gerichteten Autoantikörpern. In dieser Studie wurde untersucht, ob anti-neuronale Autoantikörper im Liquor häufiger bei Betroffenen mit post-COVID-19 assoziierten Gedächtnisstörungen zu finden sind. Für die Studie wurden in der Post-COVID-19 Ambulanz am Charité Campus Benjamin Franklin prospektiv Daten von 50 Betroffenen ausgewertet, die sich mit führend kognitiven Einschränkungen aufgrund einer vorausgegangenen SARS-CoV-2 Infektion als Leitsymptom vorstellten. Serum und Liquor dieser Patienten wurden auf Autoantikörper gegen intrazelluläre sowie Oberflächenantigene untersucht und mit dem Ergebnis des MoCA-Tests (Montreal-Cognitive-Assessment) korreliert. Interessanterweise war das Ergebnis dieses gut etablierten Screening-Tests für kognitive Funktionen bei mehr als der Hälfte der Betroffenen im Normalbereich, obwohl sie selbst über eine subjektive Kognitionseinschränkung klagten. Anti-neuronale Autoantikörper wurden bei 52% der Betroffenen nachgewiesen, darunter in der Neurologie bereits gut etablierte Antikörper gegen Myelin, Yo, Ma2, GAD65 und den NMDA-Rezeptor, aber auch zahlreiche neue Autoantikörper gegen noch unbekannte Zieleiweiße in der diagnostischen Testung auf einem Maushirn-Schnitt. Pathologische MoCA Testergebnisse waren dabei hochsignifikant mit antineuronalen Antikörpern im Liquor assoziiert ( $p=0,0004$ ). Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass antineuronale Autoantikörper bei einem Teil der Betroffenen an der Entwicklung von kognitiven Einschränkungen nach COVID-19 beteiligt sein können. Darüber hinaus liefert diese Studie konkrete Anhaltspunkte für Folgearbeiten, in denen die Zieleiweiße der Autoantikörper und damit der genaue Pathomechanismus entschlüsselt werden können.



Contents lists available at ScienceDirect

## Brain Behavior and Immunity

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybrbi](http://www.elsevier.com/locate/ybrbi)

## Short Communication



## Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome

Christiana Franke<sup>a,\*</sup>, Fabian Boesl<sup>a</sup>, Yasemin Goeraci<sup>c</sup>, Ameli Gerhard<sup>a</sup>, Finja Schweitzer<sup>c</sup>, Maria Schroeder<sup>a</sup>, Helle Foverskov-Rasmussen<sup>a,b</sup>, Josephine Heine<sup>a</sup>, Anneke Quitschau<sup>a</sup>, Farid I. Kandil<sup>e</sup>, Ann-Katrin Schild<sup>d</sup>, Carsten Finke<sup>a</sup>, Heinrich J. Audebert<sup>a</sup>, Matthias Endres<sup>a,b,f,g,h,i</sup>, Clemens Warnke<sup>c</sup>, Harald Prüss<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology and Experimental Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>b</sup> German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Berlin, Germany

<sup>c</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>e</sup> Department of Pediatric Oncology/Hematology, Otto-Heubner Centre for Pediatric and Adolescent Medicine (OHC), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member Of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

<sup>f</sup> Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Germany

<sup>g</sup> Excellence Cluster NeuroCure, Berlin, Germany

<sup>h</sup> German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Germany

<sup>i</sup> Berlin Institute of Health (BIH), 10178 Berlin, Germany

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Post-COVID-19

CSF

Autoantibody

Neurology

Neurocognitive disorder

## ABSTRACT

**Background:** Neurological symptoms, in particular cognitive deficits, are common in post-COVID-19 syndrome (PCS). There is no approved therapy available, and the underlying disease mechanisms are largely unknown. Besides others, autoimmune processes may play a key role.

**Design:** We here present data of a prospective study conducted between September 2020 and December 2021 and performed at two German University hospitals with specialized Neurology outpatient clinics. Fifty patients with self-reported cognitive deficits as main complaint of PCS and available serum and CSF samples were included. Cell-based assays and indirect immunofluorescence on murine brain sections were used to detect autoantibodies against intracellular and surface antigens in serum and CSF and analyzed for associations with cognitive screening assessment.

**Results:** Clearly abnormal cognitive status (MoCA  $\leq$  25/30 points) was only seen in 18/50 patients with self-reported cognitive deficits. Most patients (46/50) had normal routine CSF parameters. anti-neuronal autoantibodies were found in 52 % of all patients: n = 9 in serum only, n = 3 in CSF only and n = 14 in both, including those against myelin, Yo, Ma2/Ta, GAD65 and NMDA receptor, but also a variety of undetermined epitopes on brain sections. These included cerebral vessel endothelium, Purkinje neurons, granule cells, axon initial segments, astrocytic proteins and neuropil of basal ganglia or hippocampus as well as a formerly unknown perinuclear rim pattern. Pathological MoCA results were associated with the presence of anti-neuronal antibodies in CSF (p = 0.0004).

**Conclusions:** Autoantibodies targeting brain epitopes are common in PCS patients and strongly associate with pathological cognitive screening tests, in particular when found in CSF. Several underlying autoantigens still await experimental identification. Further research is needed to inform on the clinical relevance of these autoantibodies, including controlled studies that explore the potential efficacy of antibody-depleting immunotherapy in PCS.

\* Corresponding author at: Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany.

E-mail address: [christiana.franke@charite.de](mailto:christiana.franke@charite.de) (C. Franke).

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.006>

Received 28 September 2022; Received in revised form 25 December 2022; Accepted 12 January 2023

Available online 16 January 2023

0889-1591/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

### 1.1. Neurological symptoms in post-COVID-19 syndrome

A variety of symptoms has been observed in patients with post-COVID-19 syndrome (PCS). Cognitive deficits are frequently reported (Huang et al., 2021) as one of the major symptoms of PCS. PCS is defined by new or ongoing symptoms three months after the onset of acute COVID-19 that last for at least 2 months, fluctuate in appearance, and are not explained by another diagnosis (Soriano et al., 2022). To date pathophysiological mechanisms of PCS are scarcely understood. The lack of predictive biomarkers impedes the objectivation of patients' complaints and development of therapeutic options. It is debated whether (direct) viral infection of nervous tissue can cause PCS. In most published studies, SARS-CoV-2 RNA was not detected in cerebrospinal fluid (CSF), and a study on intrathecally produced SARS-CoV-2 directed IgG antibodies was not suggestive of chronic viral infection as the cause of PCS (Schweitzer et al., 2022). In contrast, the finding of autoantibodies in patients during acute COVID-19 suggested that autoimmunity might contribute to PCS (Wang et al., 2021; Woodruff et al., 2022). Such mechanisms are well-known from other viral infections, such as post-viral NMDA receptor encephalitis after herpes simplex virus encephalitis (HSE) (Prüss, 2021; Prüss et al., 2012). We therefore examined the presence of anti-neuronal and anti-glial autoantibodies in serum and CSF of PCS patients with self-reported cognitive deficits.

## 2. Methods

Between September 2020 and December 2021, patients fulfilling the criteria of PCS were screened at two tertiary care centers (Charité – Universitätsmedizin Berlin, and Universitätsklinikum Köln). Patients presenting with self-reported cognitive deficits as main symptom underwent clinical and laboratory work up including cranial MR imaging, cognitive screening using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and blood examination. A fraction of patients underwent a lumbar puncture, at the discretion of the treating physician and as part of the clinical routine. Written informed consent for research and publication was obtained (ethics committee approval, Berlin: EA2/066/20, Cologne: 20-1501). Autoantibodies against intracellular and surface antigens relevant for central nervous system diseases were measured by line blots, ELISA and cell-based assays (Labor Berlin, Germany) and included antibodies against amphiphysin, CV2 (CRMP5), GAD65, Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta, Tr (DNER), GAD65, glutamate receptor (AMPA1/2, NMDAR), DPPX, GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>B</sub>R, mGluR5, LGI1, myelin, Caspr2, dopamine-2 receptor, aquaporin-4, skeletal muscle and phospholipids (cardiolipin, beta2-glycoprotein, annexin). In addition, indirect immunofluorescence on unfixed murine brain sections was performed to search for novel autoantibodies not included in the clinical routine assays, according to established protocols (Prüss et al., 2012; Kreye et al., 2020; Franke et al., 2021). One-way ANOVA was used to analyze MoCA results for patients with autoantibodies detected in CSF (Ab<sub>CSF</sub>), detected only in serum (Ab<sub>serum</sub>) or without detection of autoantibodies (Ab<sub>absent</sub>).

## 3. Results

### 3.1. Patient characteristics

A total of 360 patients with positive SARS-CoV-2 PCR testing during acute COVID-19 and residual neurological symptoms were screened for this study at the Neurology outpatient clinics in Berlin (260 patients) and Cologne (100 patients) after a median of 250 days [100–597 days] since the acute infection. None of the patients had been vaccinated against SARS-CoV-2 at the time of infection. Self-reported cognitive deficits were indicated as the main symptom in 232 patients; 128 patients reported other predominant neurological complaints. Patients with other causes likely responsible for their cognitive deficits (e.g.

metabolic disease, preexisting neurological disease including sleep apnea syndrome and/or preexisting psychiatric disease including depression) were excluded. They did not receive MoCA testing and were referred for further diagnostic and therapy. A lumbar puncture was recommended in all other unexplained cases, and performed in 50 patients (median age 47 [22–78 years], 17 male).

### 3.2. Cognitive screening, laboratory findings and imaging in patients with self-reported cognitive deficits

Of the 50 patients receiving a lumbar puncture, 18 presented with pathological MoCA score results (MoCA  $\leq$  25 points (median 23, [13–25 points])). Thirty-two patients presented with MoCA  $>$  25 (median 27, [26–29 points]) and were considered as subjective cognitive decline (SCD). Mild pleocytosis was found in 2/50 patients. CSF protein was elevated in 2/50 and CSF-specific oligoclonal bands (OCB) present in 4/50 patients. Using routine diagnostics, serum antibodies were identified against myelin (n = 12), Yo (n = 2), Ma2/Ta (n = 1), and GAD65 (n = 1). One patient showed NMDA receptor (NMDAR) antibodies (IgG) in serum (titer 1:10) and CSF (titer 1:1) in cell-based assays indicating autoimmune activation, however, lack of staining with indirect immunofluorescence on mouse brain sections excluded NMDAR encephalitis. CSF analysis for the presence of anti-neuronal autoantibodies in a complementary assay using indirect immunofluorescence on unfixed mouse brain sections reproducibly showed strong autoreactivity in 16/50 patients, following nine distinct patterns (Table 1, Fig. 1). IgG staining patterns included vessel endothelium, Purkinje neurons, granule cells, axon initial segments, astrocytic proteins and neuropil of basal ganglia or hippocampus as well as a formerly unknown perinuclear rim pattern (Fig. 1). Cranial MR imaging did not reveal pathological findings correlating with cognitive impairment including atrophy.

### 3.3. MoCA results in relation to anti-neuronal antibodies

In 52 % (n = 26) of all patients of our cohort autoantibodies were detected. While most patients with CSF autoantibodies also had autoantibodies in serum (n = 14), three patients had autoantibodies selectively in CSF and nine patients selectively in serum. The patients with autoantibodies in CSF (with or without autoantibodies in serum) showed significantly lower MoCA scores compared to the PCS patients who also reported on predominant cognitive deficits but without detection of autoantibodies (Fig. 2). One-way ANOVA revealed a difference of MoCA results between the three patient groups ( $F(2) = 9.43$ ,  $p = 0.0004$ ), and post-hoc analysis showed intermediate to large effects (Ab<sub>CSF</sub>-Ab<sub>serum</sub>:  $T = 2.19$ ,  $p = 0.019$ ,  $d = 0.79$ ; Ab<sub>serum</sub>-Ab<sub>absent</sub>:  $T = 1.54$ ,  $p = 0.071$ ,  $d = 0.61$ ; Ab<sub>CSF</sub>-Ab<sub>absent</sub>:  $T = 3.85$ ,  $p = 0.0005$ ,  $d = 1.39$ ), indicating clinically important differences for all comparisons (Fig. 2).

## 4. Discussion

We report on the high frequency of anti-neuronal autoantibodies in patients with predominant cognitive deficits in PCS and no other reason for cognitive dysfunction. Interestingly, correlation of cognitive deficits measured by MoCA with autoantibodies were particularly strong when antibodies were present in CSF. The findings support the concept that humoral autoimmunity may contribute to the development of cognitive impairment in some PCS patients. The patterns of anti-neuronal and anti-glial autoantibodies in serum and CSF overlap with those seen in acute COVID-19. For example, NMDA receptor, GAD and myelin antibodies were also detected in patients with neurological manifestations during the acute infection<sup>9, 10</sup>. The brain immunofluorescence 'perinuclear rim pattern' (Fig. 1, D) has been detected exclusively in patients with acute or post-COVID-19, indicating a potentially disease-specific epitope binding. The routine parameters of CSF (such as protein concentration, lactate or white blood cell counts) and structural MR imaging of the brain were normal in most patients, thus not well reflecting the

patient’s presentation, partially with severe clinical impairment, and therefore seem less helpful in identification of patients with suggestive autoimmune pathomechanisms. This is different from CSF findings during acute COVID-19 where disruption of the blood-CSF barrier was consistently found in the absence of intrathecal inflammation (Franke et al., 2021; Jarius et al., 2022).

Besides autoimmunity, various alternative mechanisms in PCS pathogenesis are currently under investigation, such as those centering on viral persistence (Song et al., 2021), secondary unspecific inflammation (Meinhardt et al., 2021), endothelial dysregulation (Varga et al., 2020) and humoral targets (Murphy and Longo, 2022; Bertin et al., 2021). Given the strong medical need to care for PCS patients and the

**Table 1**  
Patient characteristics and laboratory findings.

Patient N°	Sex	MoCA	CSF	CSF				OCB		Autoantibody panel <sup>(a)</sup>		Indirect immunofluorescence (IgG) <sup>(b)</sup>	
				Cell count [ $<5/\mu\text{l}$ ]	Glucose [mg/dl]	Lactate [ $<22\text{ mg/dl}$ ]	Protein [ $<450\text{ mg/l}$ ]	Serum	CSF	Serum	CSF	Serum	CSF
#1	44	m	25	1	56	12,4	398	neg	neg	Myelin 1:100	neg.	ANA	ANA
#2	27	f	25	5	60	12,2	357	neg.	pos.	neg.	neg.	LN	LN
#3	51	m	20	0	116	20,4	393	neg	neg	Myelin 1:100 & GAD	neg.	ANA; VS;GC	ANA; VS; GC
#4	51	m	24	1	72	15,3	252	neg.	neg	neg.	neg.	neg	VS
#5	43	f	23	2	59	16,8	255	pos.	pos.	neg.	neg.	GC; NP	GC; NP
#6	58	m	25	3	67	15,9	275	neg.	pos.	Myelin 1:100	Yo	neg	ANA
#7	57	f	24	1	66	13,8	268	neg.	neg.	neg.	neg.	neg	Astro
#8	66	m	25	0	66	15,1	406	neg.	neg.	neg.	neg.	ANA	ANA
#9	45	f	21	3	77	18,1	336	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg	PRP
#10	52	f	27	3	78	17,6	596	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg	AIS
#11	43	f	25	3	66	15	236	neg.	neg.	neg.	neg.	neg	PN
#12	78	m	21	1	91	20	418	pos.	pos.	neg.	neg.	ANA; PN	ANA; PN
#13	60	m	28	1	63	12	377	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	PRP	PRP
#14	70	f	25	2	59	12,9	357	neg.	neg.	neg.	neg.	ANA; GC	ANA; GC
#15	49	f	25	2	59	13,2	281	neg.	neg.	neg.	neg.	ANA	ANA
#16	53	f	25	1	54	14	333	neg.	neg.	neg.	neg.	ANA	ANA
#17	36	f	26	1	60	17,7	257	neg.	neg.	Ma2/Ta	neg.	neg.	neg.
#18	39	f	28	2	63	13,9	235,8	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#19	22	f	26	3	63	14	191	neg.	neg.	GAD	neg.	neg.	neg.
#20	51	m	26	1	69	17,2	250	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg.	neg.
#21	28	f	26	1	60	11,5	158	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#22	67	f	20	3	69	14,6	275	neg.	neg.	Myelin 1:1000, NMDAR-IgG 1:10	NMDAR-IgG 1:1	neg.	neg.
#23	43	f	24	1	64	12	209	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg.	neg.
#24	49	f	26	2	70	17	294	neg.	neg.	Yo	neg.	neg.	neg.
#25	51	f	28	2	60	15,6	267	pos.	pos.	Yo	neg.	neg.	neg.
#26	46	m	27	4	55	12,2	334	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg.	neg.
#27	49	f	28	1	53	11,8	205	neg.	pos.	Myelin 1:100	neg.	neg.	neg.
#28	53	f	29	7	58	12	360	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#29	44	f	29	1	63	14,5	206	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#30	57	f	28	8	60	15,5	414	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#31	39	f	26	1	61	13,8	238	pos.	pos.	neg.	neg.	neg.	neg.
#32	38	f	29	1	57	14,3	191	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#33	63	m	24	4	62	16,5	548	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#34	31	f	28	2	60	16,4	287	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#35	40	f	30	3	66	13,8	302	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#36	32	f	30	2	57	13,3	235	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#37	24	f	26	1	55	13,4	221	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#38	56	m	26	2	68	17,5	404	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#39	36	m	28	4	65	13,9	342	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#40	39	f	27	3	53	16,4	185	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#41	45	f	29	2	59	13,7	276	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#42	40	m	24	6	70	12,6	390	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#43	48	f	26	0	54	13,5	300	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#44	34	m	29	0	55	14,5	420	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#45	57	m	26	2	71	19,1	345	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#46	51	f	28	2	70	15,3	376	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#47	49	m	29	3	61	13,9	412	neg.	pos.	neg.	neg.	neg.	neg.
#48	55	f	26	3	76	15,8	358	neg.	neg.	Myelin 1:100	neg.	neg.	neg.
#49	51	m	27	3	63	13,1	362	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
#50	36	f	27	1	61	13,7	306	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.

Abbreviations: ANOVA: one-way analysis of variance; Cohen’s d: effect size; Ab<sub>CSF</sub>: autoantibodies in cerebrospinal fluid (CSF), n = 17 patients (with or without autoantibodies in serum); Ab<sub>serum</sub>: autoantibodies in serum only, n = 9 patients; Ab<sub>absent</sub>: no detection of autoantibodies n = 24 patients.

(a) includes antibodies against amphiphysin, CV2 (CRMP5), GAD65, Hu, Ri, Yo, Ma2/Ta, Tr (DNER), GAD65, glutamate receptor (AMPA1/2, NMDAR), DPPX, GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>B</sub>R, mGluR5, LGI1, myelin, Caspr2, dopamine-2 receptor, aquaporin-4, skeletal muscle and phospholipids (cardiolipin, beta2-glycoprotein, annexin). (b) Autoantibody detection by indirect immuno-fluorescence (IgG) on unfixed murine brain sections using serum and CSF are grouped into the following nine patterns (corresponding to Fig. 1): ANA, anti-nuclear antibodies; vS vessel; LN, large neurons; PRP, perinuclear rim pattern; PN, Purkinje neurons; GC, granule cells; Astro, astrocytes; AIS, axon initial segment; NP, neuropil.

absence of systematic clinical immunotherapy trials in this population, implementation of CSF analyses in clinical routine diagnostics of PCS may help guiding individual treatment attempts in the future.

## 5. Strengths and limitations

A strength of our study is the prospective design and the blinded assessment of clinical and laboratory findings. All participants were clinically examined including the MoCA by the same investigator at each site, eliminating inter-observer bias. Laboratory findings including CSF analysis for the presence of anti-neuronal autoantibodies were performed with commercial routine assays, and a team unaware of the clinical status of the patients performed indirect immunofluorescence. Our finding of several groups of anti-neuronal autoantibodies in PCS patients warrants experimental identification of the target proteins as those may not only help to better understand post-viral disease mechanisms but also to develop improved diagnostic assays.

One of the obvious limitations of our study is the lack of CSF from fully healthy volunteers, related to the invasive nature of the lumbar

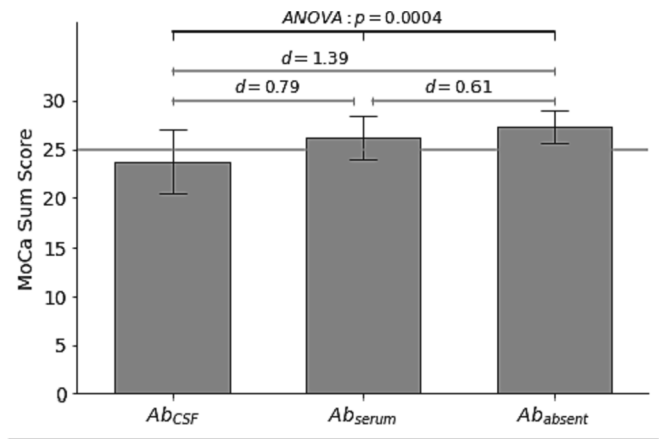


Fig. 2. Results of the cognitive screening for PCS patient groups with any anti-neuronal autoantibodies found in CSF (left) or in serum only (middle) or antibody-negative patients (right).

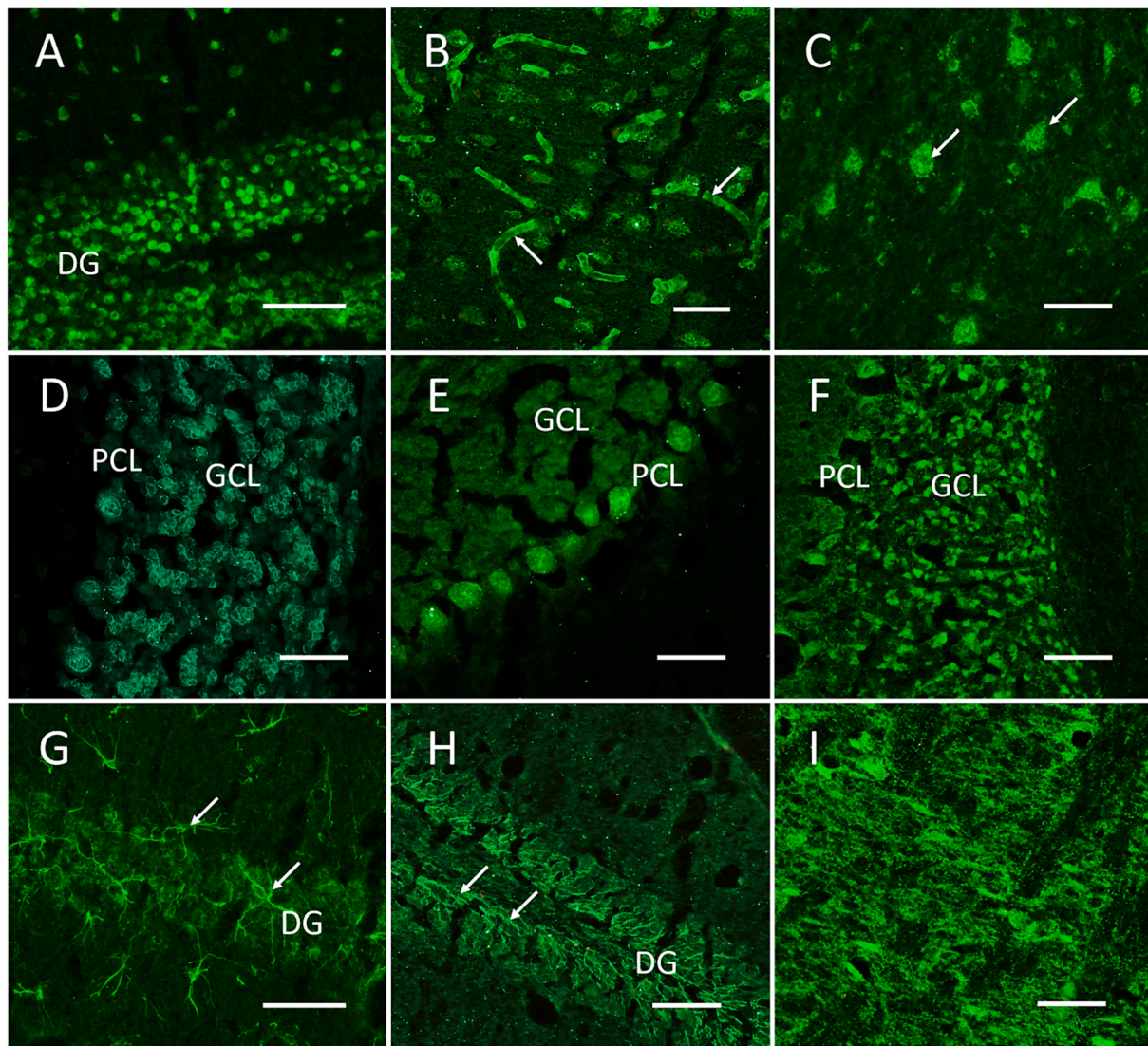


Fig. 1. CSF of patients with neurocognitive disorders in post-COVID-19 syndrome frequently shows autoreactivity on unfixed mouse brain sections. Representative images of indirect immunofluorescence using undiluted CSF with incubation overnight at 4 °C demonstrate autoantibody binding following nine major patterns including anti-nuclear antibodies (A, from patient #8), vessel endothelium (B), large neurons (C, from patient #2), perinuclear rim pattern (D, from patient #13), Purkinje neurons (E, from patient #12), cerebellar granule cells (F, from patient #5), astrocytic proteins (G, from patient #7), axon initial segments (H, from patient #10) and neuropil of basal ganglia (I, from patient #5) or hippocampus.

puncture and the strict ethical regulation regarding voluntary CSF sampling in Germany. The here observed frequency of CSF autoantibodies exceeds the number in other disease cohorts, in routine samples of our diagnostic laboratory and in published controls analyzed with the identical methodology (Schumacher et al., 2019; Franke et al., 2021; Lutt et al., 2018; Doss et al., 2014). In-depth investigation and larger cohorts are needed to analyze whether the described autoantibodies may serve as biomarkers, as well as their (clinical) relevance, if present in serum and/or CSF. Further autoantibodies will likely be found in the future, such as those against G protein-coupled receptors seen in serum and CSF in one study assessing patients with Long-COVID (Wallukat et al., 2021), even though correlation with clinical symptoms is pending. This is particularly important as PCS-like symptoms were equally frequent in patients with and without SARS-CoV-2 infection in some studies (Matta et al., 2022), supporting the strong medical need for appropriate biomarkers.

Screening assessment of cognitive function using MoCA is commonly used in neurological outpatient clinics although MoCA might have a low sensitivity for minor cognitive deficits in non-neurodegenerative conditions (Nersesjan et al., 2022). Perhaps due to its practicability and especially in the context of cognitive impairment in PCS the MoCA is commonly used, leading to robust comparability of the various studies within the same context (Crivelli et al., 2022). Besides the necessity of further and in-depth diagnostic testing to fully assess neurological and neuropsychiatric impairment, appropriate and thorough neuropsychological test batteries should be exerted additionally to screening instruments.

## 6. Conclusions

The high frequency of autoantibodies in CSF more than in serum only in patients with PCS and their correlation with pathological MoCA results suggests a potentially causal association with cognitive deficits, frequently reported by PCS patients. While several target autoantigens still await identification in future studies, presence of autoantibodies may explain some aspects of neurological manifestations in PCS and support investigation of immunotherapies.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data availability

Data will be made available on request.

## References

- Bertin, D., Kaphan, E., Weber, S., et al., 2021. Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-COVID syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* 113, 23–25.
- Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., et al., 2022. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 18, 1047–1066.
- Doss, S., Wandinger, K.P., Hyman, B.T., et al., 2014. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 1, 822–832.
- Franke, C., Ferse, C., Kreye, J., et al., 2021. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav. Immun.* 93, 415–419.
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., et al., 2021. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232.
- Jarius, S., Pache, F., Kortvelyessy, P., et al., 2022. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J. Neuroinflammation* 19, 19.
- Kreye, J., Reincke, S.M., Kornau, H.C., et al., 2020. A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model. *Cell* 183 (1058–1069), e1019.
- Lutt, A., Michel, K., Kruger, D., et al., 2018. High prevalence and functional effects of serum antineuronal antibodies in patients with gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 30, e13292.
- Matta, J., Wiernik, E., Robineau, O., et al., 2022. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern. Med.* 182, 19–25.
- Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., et al., 2021. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 24, 168–175.
- Murphy, W.J., Longo, D.L., 2022. A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 386, 394–396.
- Nersesjan, V., Fonsmark, L., Christensen, R.H.B., et al., 2022. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiat.* 79, 486–497.
- Prüss, H., 2021. Autoantibodies in neurological disease. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 798–813.
- Prüss, H., Finke, C., Holtje, M., et al., 2012. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann. Neurol.* 72, 902–911.
- Schumacher, H., Wenke, N.K., Kreye, J., et al., 2019. IgA autoantibodies against native myelin basic protein in a patient with MS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 6, e569.
- Schweitzer, F., Goereci, Y., Franke, C., et al., 2022. Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann. Neurol.* 91, 150–157.
- Song, E., Zhang, C., Israelow, B., et al., 2021. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J. Exp. Med.* 218.
- Soriano, J.B., Murthy, S., Marshall, J.C., Relan, P., Diaz, J.V., 2022. Condition WHOCCDWGoP-C. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 22, e102–e107.
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., et al., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418.
- Wallukat, G., Hohberger, B., Wenzel, K., et al., 2021. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J. Transl. Autoimmun.* 4, 100100.
- Wang, E.Y., Mao, T., Klein, J., et al., 2021. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 595, 283–288.
- Woodruff, M.C., Ramonell, R.P., Haddad, N.S., et al., 2022. Dysregulated naive B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature*.



### 3. Diskussion

Die in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Arbeiten beschäftigen sich mit Kognitionsstörungen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Kognitionsstörungen können sich klinisch vielgestaltig präsentieren und auch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen aufweisen, die bis heute nur anteilig verstanden sind und somit die wissenschaftliche Arbeit und die Auseinandersetzung hiermit besonders reizvoll macht. Durch die hier vorgestellten Arbeiten konnten wichtige Beiträge zu diesem aktuell sehr dynamischen Themenfeld innerhalb der Neurologie geleistet werden. Für Patienten haben bestehende Kognitionsstörungen impliziten Einfluss auf ihre Lebensqualität und ihr Wohlbefinden. Diese Erkenntnis ist die treibende Kraft meines klinisch-wissenschaftlichen Arbeitens.

#### 3.1. Nicht-motorische Symptome korrelieren nur bedingt mit den motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

Das iPS ist eine fortschreitende neurodegenerative Störung, die mehrere Neurotransmitterwege im Gehirn und des autonomen Nervensystems betrifft und sich in einer Vielzahl von klinischen Manifestationen manifestiert. Die Diagnose eines iPS wird klinisch anhand des Vorhandenseins motorischer Defizite wie Bradykinese, Rigor und Tremor gestellt, die in der Regel initial einseitig oder zumindest asymmetrisch auftreten. Die motorischen Merkmale sind Folge des Verlusts dopaminerger Neuronen der Substantia nigra pars compacta (SNc), so dass sich die führende symptomatische Therapie konsequenterweise auf Strategien zur Dopaminersatztherapie fokussiert. Allerdings bestehen beim iPS auch andere Neurotransmitterdefizite, die ursächlich für verschiedene motorische, aber auch vor allem nicht-motorische Symptome sind.

Wenngleich subtile kognitive Defizite schon früh beim iPS vorhanden sein können und insbesondere Störungen der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnis auch bei Patienten nachgewiesen werden können, die erst im weiteren Verlauf motorische Symptome bemerken<sup>82</sup>, entwickelt der Großteil der iPS Patienten erst im späteren Krankheitsverlauf kognitive Störungen. Auch andere nicht-motorische Symptome wie autonome Dysfunktion und Schlafstörungen gewinnen zunehmend an Bedeutung und werden zu Hauptfaktoren, welche über die Lebensqualität der Patienten bestimmen. Diese Erkenntnis bildet sich in der Versorgungsrealität und der medikamentösen Behandlung der Patienten meist nur unzureichend ab, da eine Anpassung der medikamentösen Behandlung meist mit Fokus auf

den motorischen Zustand erfolgt. Mit der Arbeit „*Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease*“ haben wir untersucht, ob nicht-motorische mit motorischen Symptomen des iPS assoziiert sind. Die Daten zeigen jedoch, dass motorische und nicht-motorische Symptome und deren Wechsel überwiegend unabhängig voneinander reguliert sind. Eine Besonderheit stellen die neuropsychiatrischen, nicht-motorischen Symptome, wie die Konzentrations- und Gedächtnisstörungen dar, da diese zeitlich mit dem motorischen Off korrelieren. In der Arbeit „*Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease*“ konnte dies insbesondere auch für Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und ausgeprägten motorischen Fluktuationen gezeigt werden. Jedoch verhalten sich motorische und nicht-motorische Symptome hinsichtlich Ausprägung und Wechsel zwischen den jeweiligen Zuständen nicht synchron. Einzig die motorische Unterbeweglichkeit besteht in engem Zusammenhang mit den neuropsychiatrischen Beschwerden.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse ist eine kontinuierliche Erfassung von nicht-motorischen Symptomen parallel zu den motorischen Symptomen bei iPS Patienten im klinischen Alltag erstrebenswert. Dies kann strukturiert durch Selbstauskunftsfragebögen, die die Patienten selbst oder gemeinsam mit den Angehörigen ausfüllen, erfasst werden. Gut etabliert haben sich hierbei in der Versorgung die Fragebögen „Non-motor Symptoms Questionnaire“ (NMSQuest)<sup>83</sup> und der „Non-motor Symptoms Scale“ (NMSScale)<sup>84</sup>. Die 30 Fragen des NMSQuest werden durch den Patienten selbst mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Der Arzt kann dann im Gespräch gezielt auf die angekreuzten Symptome eingehen und diese unter Nutzung des NMSScale quantifizieren. Insbesondere bestehende diskrete kognitive Defizite können somit zügig erkannt und durch Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen frühzeitig adressiert werden. Neben kognitivem Training, Ergotherapie und der allgemeinen Empfehlung zur geistigen Aktivierung können dann auch medikamentöse Therapieoptionen individuell evaluiert werden. Eine vorerst alleinige Anpassung der dopaminergen Therapie kann einer Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitor vorausgehen, insbesondere dann, wenn motorische und nicht-motorische Symptome in individuellen Fall zeitgleich auftreten. Zusammengefasst kann das Auftreten nicht-motorischer Symptome zwar nicht regelhaft von der führenden motorischen Beweglichkeit abgeleitet werden, bedarf jedoch besonderer Aufmerksamkeit in der Behandlung der Patienten.

Limitationen der beiden Arbeiten sind, dass es sich um bizentrische Beobachtungsstudien ohne Randomisierung handelt und somit ein potentiell ein möglicher Selektionsbias besteht.

### 3.2. Subjektive Kognitionsstörungen können einer manifesten Demenz vorausgehen

Unter Berücksichtigung einer alternden Bevölkerung sind kognitive Beeinträchtigungen und ihr Krankheitswert ein außerordentlich relevantes Thema und führen zu häufigen medizinischen Konsultationen. Kognitive Defizite können durch klinische und neuropsychologische Untersuchungen festgestellt werden. Die Demenz stellt den schwerwiegendsten Grad der Beeinträchtigung dar und wird durch kognitive Defizite definiert, die die tägliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigen und zum Verlust von Unabhängigkeit führen. Ähnlich wie bei der Demenz ist die leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) ebenfalls durch objektivierbare kognitive Beeinträchtigungen gekennzeichnet. Im Gegensatz zur Demenz ist jedoch die Alltagsfähigkeit und die Unabhängigkeit im täglichen Leben von Personen mit MCI (noch) weitestgehend erhalten. Eine dritte Gruppe betrifft Patienten, die eine subjektive Abnahme ihrer kognitiven Funktion erleben, deren kognitive Leistung aber weder in neuropsychologischen Tests noch in der klinischen Untersuchung gestört ist. In der klinischen Praxis gelten diese Personen in der Regel als gesund. Im Jahr 2014 wurde der Begriff „subjektiver kognitiver Abbau“ (subjective cognitive decline, SCD) von Neurowissenschaftlern geprägt, um diesen Zustand exakter zu beschreiben<sup>85</sup>.

Das Fehlen objektivierbarer kognitiver Beeinträchtigungen unterscheidet SCD von MCI. Zur Diskrimination eignen sich umfassende neuropsychologische Testbatterien, die mehrere kognitive Bereiche bewerten und alters-, geschlechts- und bildungsangepasst zur Verfügung stehen. Eine allgemein akzeptierte einheitliche Schwelle zur Unterscheidung von kognitiven Beeinträchtigungen zwischen SCD und MCI existiert nicht. Eine Möglichkeit ist die Berücksichtigung von Schwellenwerten der Standardabweichung in den einzelnen Testungen. Um zwischen SCD und MCI zu unterscheiden, müssen Patienten mit SCD höher als die Schwellenwerte punkten, während Patienten mit MCI oder Demenz unter den Schwellenwerten abschneiden. Auf der anderen Seite können SCD Patienten von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen nur durch den anamnestischen Bericht der subjektiven Kognitionsstörung unterschieden werden. In kognitiven Testungen erzielen beide über dem Schwellenwert liegende Ergebnisse. Die Definition allgemeiner Schwellenwerte in der neuropsychologischen Testung stellen Untersucher im klinischen Alltag immer wieder vor Herausforderungen, da sie für den individuellen Patienten wenig sensitiv und spezifisch sind. Erhebungen zu verschiedenen Zeitpunkten, im Sinne von longitudinalen Messungen sind meistens nicht verfügbar und falls doch, sind die Befunde

durch (wiederholende) Lerneffekte möglicherweise verzerrt und nur eingeschränkt aussagefähig.

Mit der Arbeit „*Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline*“ konnten wir erstmals einen Unterschied in der neuropsychologischen Testung bei SCD Patienten versus gesunden Kontrollen beobachten. Es zeigten sich nämlich in der SCD Kohorte diskrete kognitive Defizite der Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Sprache assoziiert mit pathologischen Neurodegenerationsmarkern im Liquor. Die Arbeit trägt grundlegend zum Verständnis von SCD bei und ist somit von besonderer Relevanz in der Auseinandersetzung mit kognitiven Störungen. Die Erkenntnisse dieser Arbeit sind auch bedeutend für meine weiteren Arbeiten im Bereich von postakut-infektiösen Kognitionsstörungen, so dass ich mich trotz meiner lediglich bestehenden Mitautorenschaft entschlossen habe sie in die Habilitationsschrift zu integrieren.

Die meisten Menschen bemerken im höheren Lebensalter kognitive Veränderungen. Bevölkerungsbasierte Studien zeigen, dass zwischen 50% und 80% der Personen >70 Jahre von einer subjektiven Abnahme ihrer kognitiven Funktionen berichten, die in der kognitiven Testung jedoch nicht erhoben werden kann<sup>86</sup>. Diese berichteten Veränderungen umfassen Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der exekutiven Funktionen und der visuospatialen Fähigkeiten. Eine Metaanalyse von 28 Studien und Einbeziehung von über 14.000 SCD Patienten konnte in einem vier Jahres Follow-up zeigen, dass im Verlauf 27% ein MCI und 14% eine Demenz entwickeln<sup>87</sup>. SCD kann somit ein früher Indikator für messbare zukünftige Erkrankungen sein. Die finalen Ergebnisse der langfristigen prospektiven Studie DELCODE<sup>88</sup> werden hierfür wegweisend sein. Retrospektive Untersuchungen an Patienten, die eine Demenz entwickelt haben, konnten zeigen, dass SCD bereits etwa 10 Jahre vor der Diagnosestellung einer Demenz bestand<sup>89</sup>. Angesichts der kurz vor Zulassung befindlichen monoklonalen Antikörpertherapien wie Lecanemab sollten SCD Patienten engmaschig untersucht werden, so dass eine Früherkennung einer dementiellen Entwicklung sichergestellt ist und in Folge auch adäquat therapiert wird. Die regelhafte Bestimmung neurodegenerativer Marker im Liquor und vielleicht künftig im Blut muss bei den Patienten erfolgen, die durch die neuropsychologische Testung als „Risikokandidaten“ identifiziert worden sind. Dies wirkt einer Überdiagnostik entgegen und identifiziert optimalerweise auch Patienten, die von altersattributierbaren Gedächtnisdefiziten anderer Ätiologie berichten.

### 3.3. Kognitionsstörungen bei Post-COVID-19 Syndrom

Das Post-COVID-19 Syndrom (PCS) beschreibt Beschwerden, die noch 12 Wochen nach der Akutinfektion mit SARS-CoV-2 neu oder residuell bestehen, fluktuierend auftreten können. Ein PCS tritt bei etwa 10% der COVID-19-Patienten auf<sup>73</sup>. Die klinische Präsentation umfasst viele, im Allgemeinen unspezifische Symptome, die alle Organsysteme betreffen können<sup>90</sup> und häufiger von weiblichen Patienten beschrieben werden<sup>91</sup>. Die führende neurologische Präsentation des PCS sind kognitive Störungen und Fatigue<sup>74, 76</sup>. Des Weiteren treten Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und sensorische Dysfunktion<sup>74</sup> auf. In der Arbeit „*A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome – A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients*“ wurden die Patienten, die sich in unserer neurologischen PCS Spezialsprechstunde vorstellten, genauer charakterisiert. Wir konnten zeigen, dass sich insbesondere Frauen mit einem mittleren Alter von 45 Jahren und zu 90% mit milden Akutverlauf der COVID-19 Erkrankung in unserer Sprechstunde vorstellen. Kognitive Defizite wurden am häufigsten von den hier untersuchten Patienten berichtet.

Kognitive Störungen bei PCS können objektivierbar sein und erfüllen somit die Kriterien eines MCI. Es bestehen ähnlich zum SCD jedoch auch mit den klassischen psychometrischen Instrumenten nicht objektivierbare und somit subjektiv beklagte Kognitionsstörungen. Longitudinale, kognitive Testbefunde, die auch schon vor der COVID-19 Erkrankung erhoben worden sind, liegen meist nur in Registern<sup>92</sup> und nicht in der Routine vor. Bei den objektivierbaren kognitiven Störungen mittels neuropsychologischer Testbatterie konnten in den zahlreichen durchgeführten Studien nur uneinheitlich Domänen kognitiver Defizite beschrieben werden. Häufig bestehen jedoch Beeinträchtigungen der exekutiven Funktion, in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Gedächtnisencodierung, dem Gedächtnisabruf sowie der Sprachflüssigkeit<sup>77, 78</sup>. Nach aktuellem Kenntnisstand zeigen die kognitiven Defizite im Rahmen eines PCS keine lineare Verschlechterungsprogression wie bei primär degenerativen Demenzerkrankungen. Pathophysiologische Mechanismen und somit auch therapeutisches Vorgehen sind somit trotz ähnlicher klinischer Präsentation höchstwahrscheinlich grundlegend unterschiedlich. Hinsichtlich pathophysiologischer Mechanismen, die zum PCS beitragen können, werden virusspezifische Veränderungen, immunologische Aberrationen, neuroinflammatorische Schäden sowie neu auftretende Autoimmunität diskutiert<sup>79</sup>. Höchstwahrscheinlich bestehen verschiedene pathophysiologische Mechanismen bei PCS Patienten, die einen schweren

COVID-19 Akutverlauf hatten im Vergleich zu den PCS Patienten mit einem milden bis moderaten akuten Verlauf von COVID-19. Bei den numerisch häufiger betroffenen Patienten mit milder Akutinfektion besteht durch die Infektion mit SARS-CoV-2 seltener ein sofortiger Gewebeschaden, jedoch können, als sogenannter „second hit“, immunvermittelte Pathologien und Autoimmunreaktionen ausgelöst werden<sup>93</sup>. Unsere Arbeiten zu neurologischen Manifestationen der SARS-CoV-2 Akutinfektion konnte bereits das Vorhandensein von neuronalen Antikörpern im Liquor bei diesen Patienten zeigen<sup>94</sup>. In der Arbeit „*Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome*“ konnten wir eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Serum- und insbesondere Liquor- hirnbindenden Anti-Neuronen-, Anti-Glia- und Anti-Gefäß-Antikörpern sowie den Ergebnissen der kognitiven Screening-Bewertung mittels MoCA bei PCS Patienten mit führend kognitiven Störungen nachweisen. Hiermit konnte unsere Arbeitsgruppe einen wesentlichen Beitrag zur Identifikation pathophysiologischer Mechanismen des PCS beitragen. Neben den von uns identifizierten Antikörpern konnte auch eine Vielzahl anderer Autoantikörper, einschließlich antinukleärer Antikörper und G-Protein-gekoppelter Rezeptor-Antikörper, bei PCS identifiziert werden<sup>95</sup>. Die Mechanismen, die zur Produktion eines Autoantikörper-Repertoires und seiner Zusammensetzung nach einer SARS-CoV-2 Infektion führen, sind aktuell noch unklar, genauso wie der Stellenwert dieser Autoantikörper in der Symptomausprägung. Placebokontrollierte, randomisierte Interventionsstudien werden zum weiteren Verständnis und zur Evidenzgenerierung einen wichtigen Beitrag leisten. Die hier vorgestellten Arbeiten haben bereits zur Initiierung einer großen randomisierten Studie zur Untersuchung von Methylprednisolon gegen Placebo bei führend kognitiv beeinträchtigten PCS Patienten unter meiner Projektleitung (ClinicalTrials.gov, NCT05986422) und zur Untersuchung von Immunapherese versus Sham-Apherese bei Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom u.a. im Zusammenhang mit COVID-19 (ClinicalTrials.gov, NCT05710770) geführt.

Interessanterweise treten auch bei anderen viralen Erkrankungen Kognitionsstörungen auf. Am Beispiel des HI-Virus ist dies unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Effekten der antiretroviralen Therapie nur schwer mit dem PCS zu vergleichen. Leichter fällt dies beim Influenza Virus. Die „Encephalitis lethargica“, die zumindest in engem zeitlichen Zusammenhang mit der großen Influenzapandemie von 1918 folgte, wurde und wird bis heute ähnlich kritisch diskutiert wie das PCS. Trotz klinisch unterschiedlicher Präsentation hinsichtlich Symptomschwere und -ausprägung werden vergleichbare

pathophysiologische Mechanismen der residualen Symptome, zumindest von gut definierten Subgruppen an Influenza Virus beziehungsweise SARS-CoV-2 Erkrankten, ursächlich herangezogen. Die verschiedenen postakut-infektiösen Syndrome sind jedoch zum aktuellen Zeitpunkt weder bezüglich der klinischen Symptome noch hinsichtlich der auslösenden Erreger ausreichend beschrieben und klassifiziert. Die Erkenntnisse zu SARS-CoV-2 und PCS werden hoffentlich einen wichtigen Einfluss auf Prävention, Erkennung und Behandlung postakut-infektiöser Erkrankungen mit sich bringen und insgesamt zu einem besseren Verständnis immunologischer Mechanismen bei Kognitionsstörungen führen, so dass unsere Gesellschaften auch bei zukünftigen Epi- bzw. Pandemien besser gerüstet sind.

## 4. Zusammenfassung

Kognitionsstörungen sind vielgestaltig und treten in unterschiedlicher Ausprägung bei vielen neurologischen Erkrankungen auf. Kognitionsstörungen können sich erst im Verlauf einer Krankheit entwickeln oder sind führendes Symptom von Beginn an. Zuweilen nimmt die Erhebung der Kognitionsstörung in der ärztlichen Konsultation nur unzureichend Raum ein, für die Patienten sind Kognitionsstörungen jedoch meist von hoher Relevanz und haben direkte Auswirkung auf die Lebensqualität.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden daher unterschiedliche Publikationen zusammengetragen, deren Ergebnisse sowohl das Spektrum der klinischen Präsentation von Kognitionsstörungen aufzeigen, als auch die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Symptomausprägung führen, beleuchten.

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom können Kognitionsstörungen bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten. Als nicht-motorisches Symptom findet es im klinischen Alltag häufig wenig Beachtung, nicht zuletzt auch weil medikamentöse therapeutische Optionen fehlen. Einzig für die dementielle Entwicklung im späteren Krankheitsverlauf besteht mit Rivastigmin eine zugelassene Therapie. Die Untersuchungen zur Korrelation nicht-motorischer Symptome mit motorischen Symptomen auf subjektiver, durch den Patienten berichteter Ebene konnten zeigen, dass insbesondere neuropsychiatrische Symptome mit dem motorischen OFF korrelieren. Nicht-motorische Symptome scheinen jedoch über andere Netzwerke und Neurotransmitterwege vermittelt zu sein und sind somit komplexer als die motorischen Symptome beim iPS. Die objektive Erhebung birgt ein hohes Potenzial und Nutzen für den Arzt und den Patienten. Hier bedarf es jedoch weiterer technischer Optimierung.

Subjektive Kognitionsstörungen gelten erst seit weniger als zehn Jahren als eigene Krankheitsentität. Per Definition zeigen SCD Patienten keine Auffälligkeiten in der standardisierten neuropsychologischen Testung. In unserer Arbeit konnten im Vergleich zu gesunden Probanden immerhin diskrete Veränderungen in der neuropsychologischen Testung, die insbesondere das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Sprache betreffen, identifiziert werden. Zudem bestehen in dieser Kohorte im Vergleich zu kognitiv gesunden Kontrollen Veränderungen im Liquor. Von der prozentualen Entwicklung zu einer Demenz, über welche Gruppe der SCD Patienten hiervon primär betroffen sein könnte, bis hin zur Etablierung potentiell krankheitsmodifizierenden Behandlungen sind noch viele Fragen unbeantwortet.



Das Post-COVID-19 Syndrom hat im Rahmen der Pandemie zu einem hohen Bedarf an neurologischen Konsultationen geführt. Neurologische Beschwerden und insbesondere anhaltende Kognitionsstörungen gehören zu den am häufigsten berichteten Symptomen und haben direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Autoimmunologisch vermittelte Krankheitsmechanismen stellen eine mögliche pathophysiologische Erklärung dar. Hier sind weitere translationale Untersuchungen von klinisch gut charakterisierten Patienten und immunologischer Aufarbeitung von Blut und Liquor wichtig, insbesondere aber die konsequente Evaluation möglicher therapeutischer Ansätze in kontrollierten Studien. Diese Untersuchungen werden auch über COVID-19 und PCS hinaus wesentlich zum Verständnis von neuroimmunologischen Prozessen bei neurologischen Erkrankungen und insbesondere Kognitionsstörungen beitragen.

## 5. Literaturangaben

1. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment<sup>[SEP]</sup>. *Dialogues Clin Neurosci* 2019;21:227-237.
2. Jessen F, Bohr L, Kruse C, Dodel R. [The German S3 guidelines on dementia]. *Nervenarzt* 2023;94:609-613.
3. Lopez-Garcia P, Lesh TA, Salo T, et al. The neural circuitry supporting goal maintenance during cognitive control: a comparison of expectancy AX-CPT and dot probe expectancy paradigms. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2016;16:164-175.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
5. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1071-1075.
6. Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80:800-809.
7. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.
8. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008;64 Suppl 2:S81-92.
9. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008;255:255-264.
10. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707; quiz 1837.
11. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology* 2017;88:767-774.
12. Domellof ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand* 2015;132:79-88.
13. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med* 2013;29:753-772.
14. Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, Auriacombe S, Dartigues JF, Tison F. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement* 2012;8:463-469.
15. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
16. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75 e62.
17. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1906-1911.
18. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2020;11:47.
19. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2016;23:1255-1261.
20. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018;91:e189-e201.

21. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.
22. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 2020;19:271-278.
23. Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019;18:406-414.
24. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-496.
25. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562.
26. Leuzy A, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2022;14:e14408.
27. Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol* 2024.
28. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2021;397:1577-1590.
29. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21.
30. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2023.
31. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
32. Johnen A, Landmeyer NC, Burkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:568-578.
33. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-558.
34. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2017;23:1258-1267.
35. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler* 2016;22:1327-1336.
36. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:164-168.
37. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:529-532.
38. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2019;93:e733-e746.
39. Benedict RH, Cohan S, Lynch SG, et al. Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. *Mult Scler* 2018;24:795-804.
40. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol* 2021;21:798-813.
41. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
42. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-851.
43. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevs Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 2014;13:299-312.

44. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017;97:839-887.
45. Rossling R, Pruss H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis. *Neurol Res Pract* 2020;2:1.
46. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc* 2010;85:881-897.
47. Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care* 2021;25:236.
48. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.
49. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:463-477.
50. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006;368:489-504.
51. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S79-86.
52. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087-2096.
53. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, Cysique LA, Guillemin G. Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009;4:163-174.
54. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009;19:263-272.
55. Vance DE, Wadley VG, Crowe MG, Raper JL, Ball KK. Cognitive and Everyday Functioning in Older and Younger Adults with and without HIV. *Clin Gerontol* 2011;34:413-426.
56. De Francesco D, Underwood J, Bagkeris E, et al. Depression, lifestyle factors and cognitive function in people living with HIV and comparable HIV-negative controls. *HIV Med* 2019;20:274-285.
57. Schouten J, Su T, Wit FW, et al. Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2016;30:1027-1038.
58. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* 2022;400:693-706.
59. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-436.
60. Shaikh MY, Yasmin F, Ochani RK, Shah SMI. Influenza swine flu virus: A candidate for the next pandemic? *J Glob Health* 2021;11:03011.
61. Henry J, Smeyne RJ, Jang H, Miller B, Okun MS. Parkinsonism and neurological manifestations of influenza throughout the 20th and 21st centuries. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:566-571.
62. Lopez J, Lomen-Hoerth C, Deutsch GK, Kerchner GA, Koshy A. Influenza-associated global amnesia and hippocampal imaging abnormality. *Neurocase* 2014;20:446-451.
63. Chen LW, Teng CK, Tsai YS, et al. Influenza-associated neurological complications during 2014-2017 in Taiwan. *Brain Dev* 2018;40:799-806.
64. Paksu MS, Aslan K, Kendirli T, et al. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study). *Childs Nerv Syst* 2018;34:335-347.

65. Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun* 2008;22:301-311.
66. Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JR, Chen J, Beverly JL, Johnson RW. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *J Neurosci* 2006;26:10709-10716.
67. Jurgens HA, Amancherla K, Johnson RW. Influenza infection induces neuroinflammation, alters hippocampal neuron morphology, and impairs cognition in adult mice. *J Neurosci* 2012;32:3958-3968.
68. Ravenholt RT, Foege WH. 1918 influenza, encephalitis lethargica, parkinsonism. *Lancet* 1982;2:860-864.
69. Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain* 2017;140:2246-2251.
70. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis. *J Neurovirol* 2008;14:177-185.
71. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-154.
72. Nittas V, Gao M, West EA, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public Health Rev* 2022;43:1604501.
73. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, Condition WHOCCDWGoP-C-. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-e107.
74. Boesl F, Audebert H, Endres M, Pruss H, Franke C. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome - A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Front Neurol* 2021;12:738405.
75. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 2022;226:1593-1607.
76. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022;101:93-135.
77. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2130645.
78. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, et al. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol* 2023;270:1215-1223.
79. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* 2022;110:3484-3496.
80. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020;143:3104-3120.
81. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-427.
82. Leite Silva ABR, Goncalves de Oliveira RW, Diogenes GP, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Res Rev* 2023;84:101834.
83. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006;21:916-923.
84. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-1911.

85. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:844-852.
86. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2018;91:e300-e312.
87. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:439-451.
88. Jessen F, Spottke A, Boecker H, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther* 2018;10:15.
89. Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn R, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement* 2016;12:144-153.
90. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:16144.
91. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022;434:120162.
92. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707.
93. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev* 2020;19:102695.
94. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* 2021;93:415-419.
95. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol* 2022;13:981532.
96. Hans-Otto Karnath, Georg Goldenberg, Wolfram Ziegler. *Klinische Neuropsychologie - Kognitive Neurologie*, 2014, Thieme Verlag, 2. unveränderte Auflage, ISBN: 978-3-13-244705-9
97. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford, UK; New York, NY: Oxford University Press; 2012.
98. Damasio H, Damasio AR. *Lesion Analysis in Neuropsychology*. Oxford, UK; New York, NY: Oxford University Press; 1989.
99. Höglinger G., Trenkwalder C. et al., Parkinson-Syndrome, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online abrufbar unter [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)

## 6. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinen wissenschaftlichen Mentoren: Frau Prof. Dr. Gabriele Rune, die mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat; Herrn Prof. Dr. Alexander Storch, mit dem ich die Faszination der Bewegungsstörungen teile und der mich in seiner Arbeitsgruppe stets gefördert und gefordert hat und Herrn Prof. Dr. Heinrich Audebert, der mir ein neues wissenschaftliches und klinisches Ankommen in Berlin überhaupt erst ermöglicht hat.

Meinen Kolleginnen und Kollegen in den Laboren und Ambulanzen der unterschiedlichen Arbeitslebensphasen in Hamburg, Dresden und Berlin danke ich für die gemeinsame Zeit, den Zusammenhalt und die sich daraus entwickelte gemeinsame Motivation nicht aufzuhören, bis man es wirklich verstanden hat.

Herzlich möchte ich mich bei den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe bedanken: Dr. Ameli Gerhard, Vanessa Räder, Irina Eckert, Benno Bremer, Dr. Lucas Adam und Dr. Fabian Bösl. Die kreative, gemeinsame Arbeit, stets geprägt durch Offenheit und das Teilen von Ideen und die Umsetzung dieser in die Realität, erfüllt mich mit Stolz. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Harald Prüß für die campusübergreifende Kooperation und die wahrlich visionären und translational gedachten Projekte.

Patientenorientierte Forschung funktioniert nur eingebettet in eine gute klinische Versorgungsstruktur - mein herzlicher Dank gilt somit auch allen meinen Kolleginnen und Kollegen am CBF, die jeden Tag alles geben, um die beste Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Ihr macht den Unterschied!

Meinen größten Dank möchte ich meinem Mann Benedikt Franke, meinen Kindern Oskar und Isabelle und meinen Eltern Stephanie Zingler und Dr. Werner Ossig aussprechen, für ihre Liebe, Zuversicht und Unterstützung.

## 7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 30.12.2023

Christiana Franke