

MSH Medical School Hamburg
University of Applied Sciences and Medical University

Fakultät: Humanmedizin

Masterstudiengang: Humanmedizin

Hausarbeit

**„Kann COVID-19 neurodegenerative
Krankheiten auslösen?“**

vorgelegt von: Maximilian Gunia

Matrikelnummer: 203901178

vorgelegt am: 25.03.2022

Semester: 3. Fachsemester

Bewertung: 36/36 Punkte

Modulbezeichnung: M5: Medizinische Psychologie und Soziologie

Lehrender: Herr Prof. Dr. Jan Beucke

I Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	2
3 Hauptteil	4
3.1 Pathophysiologie	4
3.2 Neurobiologie	5
3.3 Neurologische Symptome	6
3.4 Neurodegenerative Aspekte einer Sepsis	7
3.5 Psychologische Folgen	8
4 Diskussion	9
5 Fazit	10
II Literaturverzeichnis	11
Eigenständigkeitserklärung	13

1 Zusammenfassung

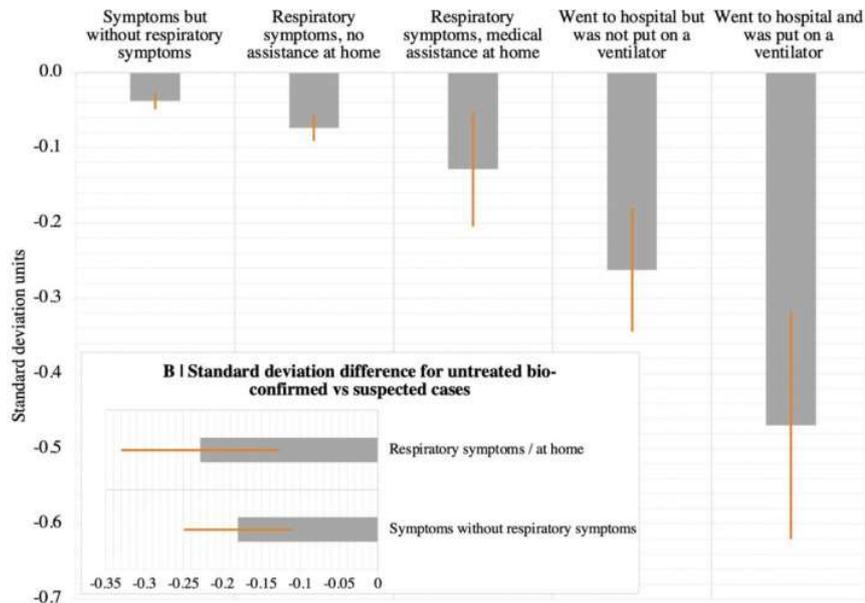
COVID-19 beeinträchtigt weiterhin unseren Alltag. Bisher gibt es noch wenig Forschung über Langzeitfolgen durch eine Infektion, da die Erkrankung noch relativ neu ist. Das Ziel dieser Hausarbeit liegt darin, die Pathophysiologie von COVID-19 Viren auf ein höheres Risiko für neurodegenerative Krankheiten zu untersuchen. Einleitend dient die Studie von Hampshire et al, 2021 dazu, einen Überblick über den Einfluss auf kognitive Fähigkeiten durch COVID-19 zu bekommen. Wobei ein IQ-Test vor und nach der Erkrankung durchgeführt wird. Im Hauptteil wird die Pathophysiologie mit besonderer Aufmerksamkeit auf die Neurobiologie von COVID-19 besprochen. Die Ursachen neurologischer und psychologischer Symptome und der Einfluss einer COVID bedingten Sepsis werden ebenfalls behandelt. Dieser Abschnitt der Hausarbeit basiert zum großen Teil auf den Studien von (Scherr, 2021), (Fotuhi, Mian, Meysami & Raji, 2020), (Mostel, 2020), (Troyer, Kohn & Hong, 2020) und deren Quellen. Als Ergebnis stellt sich heraus, dass basierend auf dem Schweregrad des Verlaufes einer COVID-19 Infektion neurodegenerative Prozesse zu beobachten sind. Diese Prozesse können in Zukunft für Krankheiten wie Depression, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und kognitiven Verfall verantwortlich sein, es ist jedoch weitere Forschung nötig um mehr über die Entwicklung dieser Krankheiten zu erfahren.

2 Einleitung

Seit Beginn der Pandemie sind bereits über 430 Millionen Menschen an COVID-19 erkrankt (Stand 22.02.2022). Neben Symptomen und Folgen wie Anosmie, Apoplex, Paralyse, Enzephalopathien, Meningitis, Krampfanfällen etc., vermehren sich die Anzeichen für Symptome, welche noch nach der initialen Erkrankung bestehen bleiben. Diese als LONG-COVID bezeichneten Symptome äußern sich, unter anderem, in einer Breite an physiologischen und psychologischen Merkmalen. Hierzu zählen beispielsweise Kurzatmigkeit, Verschlechterung der Lungenfunktion, Herzmuskelentzündung, Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen aber auch depressive Symptome (BZgA, 2022). Als weitere mögliche Langzeitfolge von COVID-19 können neurodegenerative Krankheiten gesehen werden, welche auf hohen Anzahlen von proinflammatorischen Zytokinen, respiratorischen Dysfunktionen und der assistierten Beatmung basieren könnten. (Heneka, Golenbock, Latz, Morgan & Brown, 2020).

Um eine Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten zu überprüfen, wurden im Zeitraum von Januar bis Dezember 2020 die Ergebnisse von über 81 Tausend Probanden des „Great British Intelligence Test“, ein britischer Intelligenztest in Kooperation mit BBC2 Horizon, ausgewertet (Hampshire et al., 2021). Die Prüfung besteht zum Ersten aus 9 kognitiven Tests, welche bestimmte Aspekte wie Wahrnehmung, Planung, Argumentation, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und emotionale Verarbeitung prüfen. Im weiteren Teil werden detaillierte Fragen zu soziodemografischen, wirtschaftlichen, beruflichen und Lebensstil Variablen gestellt. Im Mai 2020 wurde dieser Test um Fragen zu der direkten und indirekten Auswirkung von COVID-19, Vorerkrankungen, Depression, Angst, Schlaflosigkeit und Müdigkeit, erweitert. Etwa 12.500 Probanden gaben an COVID-19 gehabt zu haben. Diese wurden weiter in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt: Ohne respiratorische Symptome, mit respiratorischen Symptomen, mit respiratorischen Symptomen und medizinischer Unterstützung, hospitalisiert, hospitalisiert mit Beatmung. Die Unterschiede zwischen beiden Tests werden in Standard Deviations (SDs) angegeben, zum Vergleich 0,47 SDs entsprechen etwa 7 IQ Punkten. Mit steigendem Schweregrad der Erkrankung konnten SDs im Bereich von -0,02 bei Patienten ohne respiratorische Symptome, bis zu -0,47 bei hospitalisierten beatmeten Patienten beobachtet werden. Dies entspricht etwa dem doppelten Wert von Patienten, die angaben, in der Vergangenheit einen

Schlaganfall gehabt zu haben (-0,24 SDs). Der Rückgang von 0,47 SDs entspricht zudem mehr als der durchschnittliche 10-Jahres Rückgang auf globaler Ebene, zwischen dem Alter von 20 bis 70 Jahren (Hampshire et al., 2021).



Unterschiede der Testergebnisse vor und nach der Infektion mit COVID-19 angegeben in SDs. Der orangene Balken beschreibt den Stichprobenfehler. (Hampshire et al., 2021)

Basierend auf diesen und weiteren Daten werde ich mit dieser Hausarbeit verschiedene Studien auf die Frage: Kann COVID-19 neurodegenerative Krankheiten auslösen, untersuchen. Dazu werde ich auf die Wirkungsweisen und Neurobiologie von COVID-19 eingehen und besonders mit neurologischen Symptomen in Bezug setzen. Im weiteren Verlauf gehe ich auf erhöhte Entzündungswerte in Verbindung mit systematischen Entzündungen und neurodegenerativen Erkrankungen ein. Zum Ende dieser Arbeit werde ich neurodegenerative Krankheiten als Resultat von LONG-COVID diskutieren.

3 Hauptteil

3.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der COVID-19 Viren setzt sich zum größten Teil aus zwei Hauptaspekten zusammen. Unter dem ersten Aspekt kann man die ungleich verteilte Immunantwort des angeborenen und erworbenen Immunsystems verstehen, welche mit der Überaktivierung des angeborenen Immunsystems in Verbindung steht und einem daraus resultierenden Zytokinfreisetzungssyndrom. Der zweite wesentliche Aspekt setzt sich aus der Bindung von COVID-19 an den ACE-2-Rezeptor (angiotensin-converting enzyme-2) zusammen, welcher eine essentielle Rolle in der Blutdruckregulation, im Zusammenhang mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), besetzt. Induziert durch freigesetzte Zytokine kann es folgend zu einer funktionellen und strukturellen Veränderung des Endothels kommen, ähnlich einer Endothelitis, wobei vorrangig kleine Gefäße betroffen zu sein scheinen (Scherr, 2021).

Um in die Zellen eindringen zu können nutzt das Virus auch die Transmembrane-Serine-Protease-2 (TMPRSS2), welche in Lunge, Niere, Darm und Leber exprimiert wird (Hoffmann et al., 2020). Ist das Virus nun in der Zelle, repliziert es sich aktiv und wird durch eine Pyroptose wieder freigesetzt. Unter der Pyroptose wird eine stark entzündliche Form der Apoptose verstanden. Dies führt zu einer Gefäßleckage, woraufhin weitere benachbarte Zellen durch einfließende Substanzen beeinflusst werden können. Es entsteht ein pro-inflammatorisches Milieu welches Immunzellen anlockt. Dadurch können weitere Entzündungen ausgelöst werden, so dass es zu einer proinflammatorischen Rückkopplungsschleife kommt. Nach 5-6 Tagen wird der Höhepunkt der Viruslast erreicht. Bei einer gesunden Immunantwort kommt es nun zu einer Aktivierung erregerspezifischer B- und T-Zellen, welche unter Bildung Antigen-spezifischer Antikörper das Virus eliminieren. So kann nach 5-8 Tagen eine vollständige Erholung eintreten. Ist die Immunantwort hingegen nicht ausreichend, kann es durch die proinflammatorische Rückkopplungsschleife zu einer vermehrten pulmonalen Akkumulation von Immunzellen kommen, was eine Hyperinflammation zur Folge haben kann. Dies kann nicht nur Schädigungen am Lungengewebe, sondern durch eine Generalisation der Zytokine auch Schädigungen an mehreren Organen mit sich ziehen. Demnach hat auch die Immunantwort einen signifikanten Anteil an dem Schweregrad der Erkrankung (Scherr, 2021).

Ein weiterer Pathomechanismus äußert sich in dem Notch-Signaltransduktionsweg, welcher physiologisch an der Differenzierung von adultem Gewebe beteiligt ist. Kommt es zur Aktivierung durch COVID-Viren, führt dies zu einer vermehrten FURIN-Induktion und somit zu einem leichteren Eintreten des Virus in die Zelle. Außerdem kommt es durch Kontakt mit Interleukin-6 (IL-6), einem Zytokin, zu einer „positive feedback-Loop“ auf die proinflammatorische Rückkopplungsschleife und damit zu einer weiteren unkontrollierten Zytokinfreisetzung. Die Aktivierung des Notch-Systems bewirkt eine Verstärkung des Hypoxie-Induzierenden-Faktors-1-alpha (HIF-1a), was zu fibrotischen Veränderungen und verminderter Septierung von Alveolen führen kann (Scherr, 2021). Die Zytokine haben ebenfalls eine hyperkoagulopathische Wirkung indem die wichtigen Antikoagulationswege gehemmt und Thrombozyten aktiviert werden. Dies kann thrombotische Ereignisse beschleunigen und zu kardiovaskulären Komplikationen führen (Martín-Rojas et al., 2020).

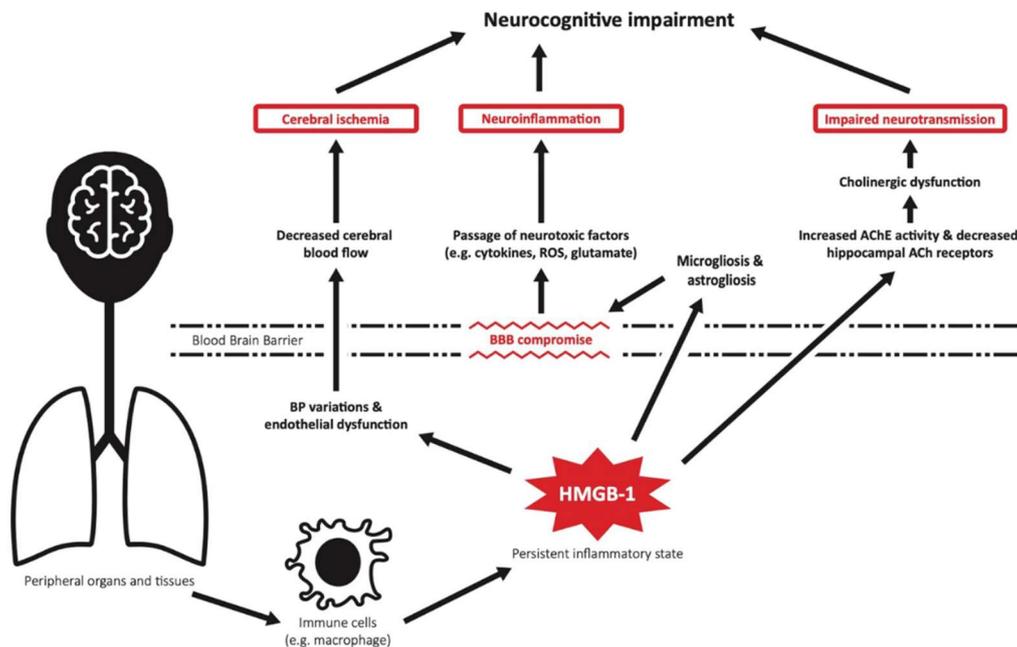
3.2 Neurobiologie

Ein kritischer Schritt in der Krankheitsentwicklung von Patienten mit COVID-19 liegt in der Bindung der Viren mit dem ACE-2-Rezeptor. ACE-2 erleichtert die Konvertierung von Angiotensin 2 zu Angiotensin 1-7. Hohe Angiotensin 2 Werte können Nierenversagen, Apoptose, Herzkrankheiten, Bluthochdruck und oxidative Prozesse, welche Neurodegeneration auslösen können, hervorrufen. Der ACE-2-Rezeptor ist ubiquitär im Körper vertreten jedoch signifikant in Neuronen des ZNS, was darauf hindeutet, dass sich COVID-19 Viren in Neuronen zur Replikation ansammeln. COVID-19 sowie auch andere Corona Viren können sich in Neuronen niederlassen ohne akut toxisch zu wirken, somit können Monate und Jahre nach einer Infektion neurodegenerative Prozesse, ausgelöst durch COVID-19, stattfinden. Wobei bereits bei SARS-Cov1 eine Verbindung von Corona Viren und einem höheren Risiko an Morbus Parkinson und Multipler Sklerose zu erkranken, bestand (Fotuhi et al., 2020). Hohe Interleukin-1 und Interleukin-18 Werte sind Anzeichen für eine Inflammation NLRP3 induzierte Entzündung. NLRP3 ist dafür bekannt Anreicherungen von neurodegenerativen Peptiden wie Fibrillar Amyloid- β auszulösen. Fibrillar Amyloid- β spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung von Morbus Alzheimer (Heneka et al., 2020).

3.3 Neurologische Symptome

Anosmie und Ageusie sind weit verbreitete Symptome einer COVID Erkrankung, wobei eine Ageusie ca. 10-20% häufiger auftritt. Anders als bei einer Grippe oder einer Infektion mit dem Rhinovirus, liegen diesen Symptomen jedoch nicht wie üblich eine verstopfte Nase oder Rhinorrhoe zugrunde. Die Epithelzellen des olfaktorischen Systems, des Nasopharynx und der oralen Mukosa haben ebenfalls eine hohe Dichte an ACE-2-Rezeptoren, die einen Eintritt der Viren erlauben. Dadurch konnte ein retrograder Transport durch die nasale Mukosa, sowie auch durch die Lamina cribrosa beschrieben werden. Die Viren können somit an den Bulbus olfactorius binden und durch einen zentralen Mechanismus die Riechfähigkeit hemmen (Fotuhi et al., 2020). Ebenfalls können diese Viren, durch retrograden Transport des gustatorischen Systems, Neuronen des Nucleus solitarius in der Medulla oblongata schädigen und somit den Geschmackssinn beeinflussen (Vaira et al., 2020). Anzumerken ist, dass diese Symptome in Asien nur sehr gering verbreitet sind, da Patienten dieser Herkunft eine unterschiedliche Allelfrequenz für den ACE-2-Rezeptor zu haben scheinen. Als weitere neurologische Symptome von COVID-19 sind Krampfanfälle und Enzephalopathien zu sehen. Die virusbedingte Freisetzung von Interleukin-1 und Interleukin-6 sowie dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-a), führt zu einer Schädigung der Bluthirnschranke, vor allem in den Temporallappen des Gehirns. Eine starke inflammatorische Antwort und ein direktes Eindringen des Blutes können folgend Krampfanfälle und Enzephalopathien auslösen. Durch Schädigungen der Epithelien in den Blutbahnen des Gehirns kann es zudem zu Thrombosen der Arterien und Venen kommen, sowie zu einer Meningitis. Das Guillain-Barre-Syndrom konnte in einigen Fällen beobachtet werden. Es zeigt sich in Neuropathien, Myopathien, Demyelinisierung und Lähmungen von Hirnnerven. Ursprung dieses Syndroms sind die, durch Zytokine getriggerte, Hyperkoagulation und die Bildung von Autoantikörpern, wie GD1a, durch COVID-Viren (Fotuhi et al., 2020).

3.4 Neurodegenerative Aspekte einer Sepsis



Mechanismen kognitiver Beeinträchtigungen nach einer Sepsis. (Mostel, 2020)

Wie bereits beschrieben ist je nach Krankheitsverlauf eine starke Immunantwort mit äquivalent hohen Entzündungswerten zu erwarten. 25% aller hospitalisierten COVID-19 Patienten erleiden einen septischen Schock, womit die Sepsis als Hauptursache zur Mortalität von COVID beiträgt (Prof. Dr. Ley, 2021). Der Begriff Sepsis wird als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen“ definiert (Singer et al., 2016). Die Mortalität einer Sepsis beträgt 33%. Etwa 50% der Patienten können sich innerhalb von 2 Jahren nach einer Sepsis komplett erholen und 17% leiden nach einem Vorfall unter dem sogenannten „Post-Sepsis-Syndrom“. Dieses Syndrom beschreibt unter anderem kognitive, psychologische und physische Beeinträchtigungen nach einer Sepsis. Das HMGB1 (High mobility group box-1) konnte als zentrales Zytokin der Pathophysiologie einer Sepsis festgestellt werden, welches ebenfalls ein wichtiger Mediator der neurologischen Manifestationen eines Post-Sepsis-Syndroms ist. HMGB1 wurde primär als transkriptionsregulierender Faktor im Nukleus einer Zelle entdeckt. Später wurde herausgefunden, dass es als extrazellulärer Messenger und später Mediator der Entzündungskaskade fungiert. HMGB1 interagiert mit Rezeptoren von

Neutrophilen und reguliert den Nuclear factor kappa B (NF-kappaB) hoch, womit die Synthese und Ausschüttung weiterer Zytokine stimuliert wird (Mostel, 2020). Im Vergleich zu anderen Zytokinen, wie die bereits erwähnten TNF-a und Interleukin-1, verbleiben die Werte auch noch 4 Wochen nach einer Sepsis erhöht. In Präsenz dieses Zytokins konnte eine Degeneration von hippocampalen Dendriten und synaptischer Plastizität festgestellt werden. Diese Prozesse begannen etwa 2 Wochen nach einer Sepsis und hielten weitere 2 Wochen an. Durch Gabe von anti-HMGB1 Antikörpern konnte ein signifikanter Schutz gegenüber weiterer Degeneration sichergestellt werden (Chavan et al., 2012). Eine Sepsis kann über verschiedene Mechanismen neurodegenerativ wirken. Oft ist daran eine Kombination von zerebrovaskulären Verletzungen, Neuroinflammation und einer metabolischen Dysregulation beteiligt. Darunter zählt eine Sepsis bedingte Niereninsuffizienz. Durch erhöhte Kreatin-Werte können N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren (NMDA) stimuliert werden, welche wiederum GABA-Rezeptoren inhibieren. Die dadurch entstehende Exzitotoxizität, eine Überstimulierung durch Neurotransmitter, kann zu einigen Krankheitsbildern wie Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Amyotrophe Lateralsklerose führen (Mostel, 2020).

3.5 Psychologische Folgen

Vor allem nach einer Erkrankung mit COVID-19 sind in einigen Fällen psychologische Symptome zu erwarten. Darunter fallen beispielsweise Depression, Insomnie, Angststörungen, Psychosen, Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten oder eine posttraumatische Belastungsstörung (Fotuhi et al., 2020). Bereits nach SARS-Cov1 konnten 31-50 Monate nach der Infektion psychologische Symptome dokumentiert werden. 39% der betroffenen Patienten litten unter einer posttraumatischen Belastungsstörung, 36,4% hatten eine Depression, 15,6% gaben eine Zwangsstörung (obsessive compulsive disorder, OCD) an und weitere 15,6% Panikattacken (Troyer et al., 2020). Neben bereits genannten pathophysiologischen Wegen, die das ZNS angreifen, kann eine postinfektiöse Autoimmunisierung angesprochen werden. Es konnte eine Kreuzreaktion zwischen körpereigenen Lymphozyten, COVID Viren und Myelin beobachtet werden, so dass auf diesem Weg autoimmune neuropsychologische Folgen erwartet werden können. Weiter kommt es zu einer Veränderung in der Zusammensetzung der Darmbakterien, was wiederum Einfluss auf das ZNS über die Darm-Hirn-Achse haben könnte (Troyer et al., 2020).

4 Diskussion

Um die Ergebnisse zusammenzufassen lässt sich sagen, dass die unterschiedlichen Wirkmechanismen von COVID-19 zum großen Teil auf das zentrale Nervensystem Einfluss nehmen. Einer der wichtigsten Wege scheint der des ACE-2-Rezeptors zu sein. Über ihn können COVID Viren in die Zelle eintreten. Es konnte herausgefunden werden, dass genannte Viren einige Zeit in Nervenzellen verbleiben können ohne toxisch auf den menschlichen Organismus zu wirken. Das lässt darauf schließen, dass auch Monate bis Jahre nach einer Infektion neurodegenerative Krankheiten ausgelöst werden können. Einen weiteren direkten Einfluss auf das ZNS nimmt der Zytokinsturm, ausgelöst durch Wirkungskaskaden von COVID-19. Durch diesen Ansturm kann die Blut-Hirn-Schranke stark beschädigt werden, wobei vor allem die Temporallappen betroffen sind. Dies kann ebenfalls für Einschränkungen in der Riech- und Erinnerungsfähigkeit sprechen. Besonders durch die Beziehung zum Hippocampus kann so eine Infektion auf diesen übertragen werden. Das bereits erwähnte HMGB1 hat in diesem Fall eines der größten Einflüsse auf den Hippocampus, denn dieses Zytokin verbleibt bis zu 4 Wochen nach einer Infektion in erhöhten Mengen in der hippocampalen Region und führt zur Degeneration von Dendriten. Die Gegenwart von bestimmten Zytokinen lassen auf eine NLRP3 induzierte Entzündung schließen. Dieses Inflammasom wird mit den, für Alzheimer mitverantwortlichen, Fibrillaren wie Amyloid- β assoziiert. Somit scheint es gut möglich, dass COVID-19 über dieses Inflammasom eine direkte Auswirkung auf die Bildung von Alzheimer hat. In diesem Fall stehen allerdings noch zu wenig Informationen zur Verfügung, so dass noch weiter geforscht werden muss. Es ist bekannt, dass in vielen schweren Fällen von COVID-19 eine Sepsis begleitend ist. Die Pathophysiologie einer Sepsis beinhaltet eine hohe Zytokinfreisetzung. Diese wirken unter anderem hyperkoagulopathisch, d. h. es kann zu Verschlüssen von wichtigen Gefäßen kommen, darunter auch Arterien die das ZNS versorgen. Eine Niereninsuffizienz, hervorgerufen durch eine Sepsis, kann durch hohe Kreatin-Werte zu einer Exzitotoxizität führen, welches den Zelltod einiger Neurone hervorrufen und damit verschiedene neurodegenerative Krankheiten verursachen kann. Da COVID-19 noch ein vergleichbar neues Virus ist, muss dringend weiter geforscht werden. Es sind bereits einige Studien vorhanden, welche genannte Ergebnisse darstellen und weitere theorisieren. Um die Entwicklungen und Auswirkungen von COVID-19 besser zu verstehen, müssen auch auf lange Zeit noch mehr Studien folgen.

5 Fazit

COVID-19 wirkt unterschiedlich auf den menschlichen Organismus. Der wichtigste Weg führt über den ACE-2-Rezeptor, daneben über TMPRSS-2, Notch-Rezeptor und Bildung von Autoantikörpern. Über diese Wirkungsweisen kommt es zur Aktivierung weiterer Kaskaden, welche signifikant zu der Entwicklung dieser Infektion beitragen. Darunter zählt vor allem die starke Aktivierung des Immunsystems und die Auslösung von Entzündungen, welche erhebliche Organschäden auslösen und letztendlich zu einer Sepsis führen können. Die Sepsis selbst hat ihre eigenen pathologischen Auswirkungen auf den Körper. Alle Wege können jedoch einen direkten als auch indirekten Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben. Manche neurologischen und psychologischen Auswirkungen sind noch während der Infektion zu beobachten, viele hingegen entwickeln sich erst Monate bis Jahre nach der initialen Infektion. Somit ist es wichtig die neurologische und psychologische Entwicklung von genesenen COVID-19 Patienten in Zukunft weiter zu beobachten. Beruhend auf den erörterten Ergebnissen besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass es in den kommenden Jahren vermehrt zu neurodegenerativen Krankheiten, basierend auf einer Infektion mit COVID-19, kommen kann. Weitere Forschung muss in diesem Feld betrieben werden, um die Entwicklung dieser neurodegenerativen Krankheiten besser vorherzusagen und das Risiko schon während einer Infektion senken zu können.

II Literaturverzeichnis

- BZgA. (2022). Long COVID: Langzeitfolgen von COVID-19.
<https://www.infektionsschutz.de/coronavirus/basisinformationen/long-covid-langzeitfolgen-von-covid-19/#c15859>.
- Chavan, S. S., Huerta, P. T., Robbiati, S., Valdes-Ferrer, S. I., Ochani, M., Dancho, M., Frankfurt, M., Volpe, B. T., Tracey, K. J. & Diamond, B. (2012). HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors. *Mol Med*, 18(1), 930-937.
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S. & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*, 76(1), 3-19.
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., Mazibuko, N., Williams, S. C., Barnby, J. M., Hellyer, P. & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, 39, 101044.
- Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. & Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*, 12(1), 69.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e278.
- Martín-Rojas, R. M., Pérez-Rus, G., Delgado-Pinos, V. E., Domingo-González, A., Regalado-Artamendi, I., Alba-Urdiales, N., Demelo-Rodríguez, P., Monsalvo, S., Rodríguez-Macías, G., Ballesteros, M., Osorio-Prendes, S., Díez-Martín, J. L. & Pascual Izquierdo, C. (2020). COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol*, 105(6), 741-750.
- Mostel, Z., Perl, A., Marck, M. et al. (2020). Post-sepsis syndrome – an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Mol Med* 26, 6 (2020).
- Prof. Dr. Ley, S. (2021). Sepsis ist Hauptverursacher von Todesfällen bei Covid-19-Patienten. [healthcare-in-europe.com](https://www.healthcare-in-europe.com).
- Scherr, J. (2021). [Pathophysiology of COVID-19 and its possible significance for long COVID]. *Sportorthopädie-Sporttraumatologie*. 2021 Sep;37(3):205-13. doi: 10.1016/j.orthtr.2021.08.002. Epub 2021 Sep 14.

- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L. & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810.
- Troyer, E. A., Kohn, J. N. & Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*, *87*, 34-39.
- Vaira, L. A., Hopkins, C., Salzano, G., Petrocelli, M., Melis, A., Cucurullo, M., Ferrari, M., Gagliardini, L., Pipolo, C., Deiana, G., Fiore, V., De Vito, A., Turra, N., Canu, S., Maglio, A., Serra, A., Bussu, F., Madeddu, G., Babudieri, S., Giuseppe Fois, A., Pirina, P., Salzano, F. A., De Riu, P., Biglioli, F. & De Riu, G. (2020). Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck*, *42*(7), 1560-1569.

Eigenständigkeitserklärung

Name, Vorname: Gunia, Maximilian

Matrikelnummer: 203901178

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig ohne fremde Hilfe und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle sinngemäß und wörtlich übernommenen Textstellen aus der Literatur bzw. dem Internet habe ich als solche kenntlich gemacht.

Ort, Datum: Alfhausen, 25.03.2022

Unterschrift: 