

Register für Neuromuskuläre Erkrankungen und COVID-19

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

André Worm
aus Halle (Saale)

Gießen 2023

**Aus dem Fachbereich Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Neurologie**

1. Gutachterin: Frau Prof. Dr. med. H. H. Krämer-Best

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. B. Neubauer

Tag der Disputation

19.03.2024

Gewidmet I. W.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
1.1	DIE CORONA PANDEMIE	1
1.1.1	CORONA-VIRUS-ERKRANKUNG 2019	1
1.2	GRUNDLAGEN ZUM VIRUS	1
1.2.1	CORONA-VIRUS.....	1
1.2.2	TRANSMISSION DES VIRUS AUF DEN MENSCHEN.....	1
1.2.3	MRNA – VIREN	2
1.3	DIE SARS-CoV-2 INFektion	2
1.3.1	INFektion DES MENSCHLICHEN ORGANISMUS.....	2
1.3.2	SARS-CoV-2 INFektion BEIM MENSCHEN	2
1.3.3	PULMONALE INFektion	3
1.3.4	AUSBREITUNG DER INFektion BIS HIN ZUR SEPSIS.....	3
1.4	SARS-CoV-2 UND NEUROLOGISCHE AUSWIRKUNGEN.....	4
1.4.1	ALLGEMEINE VIRALE BEGLEITERSCHINUNGEN	4
1.4.2	AFFektion DES NERVENSYSTEMS.....	4
1.4.3	INFektionsWEGE INS ZENTRALNERVENSYSTEM	4
1.4.4	PATHOMECHANISMUS IM ZENTRALNERVENSYSTEM.....	4
1.4.5	ZENTRALNERVÖSE STÖRUNGEN DURCH SARS CoV-2.....	5
1.4.6	AUSWIRKUNGEN AUF DAS PERIPHERE NERVENSYSTEM UND DIE MUSKULATUR.....	5
1.4.7	KRITISCH KRANKE PATIENT:INNEN UND MUSKELSchWÄCHE	6
1.4.8	SARS-CoV-2 UND AUTOIMMUN VERMITTELTE INFLAMMATORISCHE POLYNEURORADIKULOPATHIEN ..	6
1.4.9	DEFINIerte RISIKOGRUPPEN	6
1.5	NEUROMUSKULÄRE ERKRANKUNGEN UND SARS-CoV-2	7
1.5.1	MOTONEURONENERKRANKUNGEN.....	7
1.5.2	MITOCHONDRIALE MYOPATHIEN	10
1.5.3	PROGRESSIVE MUSKELDYSTROPHIEN	11
1.5.4	STRUKTURANOMALIE-MYOPATHIEN	12
1.5.5	METABOLISCHE MYOPATHIEN	13
1.5.6	MYOTONE MYOPATHIEN.....	14
1.5.7	PERIODISCHE PARALYSEN	15
1.5.8	ENTZÜNDLICHE MYOPATHIEN	16
1.5.9	ENDOKRINE MYOPATHIEN	17

1.5.10	EXOGEN TOXISCHE MYOPATHIEN	18
1.5.11	ICUAW/CIP/CIM	20
1.5.12	MYASTHENIA GRAVIS.....	20
1.5.13	PERIPHERE FAZIALISPAESE.....	22
1.5.14	GUILLAIN-BARRÉ SYNDROM.....	23
1.5.15	CHRONISCH INFLAMMATORISCH DEMYELINISIERENDE POLYNEUROPATHIE	24
1.5.16	DIABETISCHE POLYNEUROPATHIE	26
1.5.17	AUSWIRKUNG VON MEDIKAMENTEN GEGEN NMEs BEI SARS-COV-2 INFektion.....	27
1.6	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	28
2	<u>PATIENT:INNEN UND METHODEN</u>	30
2.1	METHODIK.....	30
2.1.1	REGISTER COVID19-NME	30
2.1.2	ABLAUF DER STRUKTURIERTEN DATENERFASSUNG	31
2.1.3	DATENBANK UND ITEMS DES REGISTERS.....	34
2.2	PATIENT:INNEN IM REGISTER	38
2.2.1	DEMOGRAFISCHE ITEMS.....	38
2.2.2	ANGABEN ZUR NME	40
2.2.3	ITEMS MEDIKAMENTE NME	43
2.2.4	NME FUNKTIONELLER STATUS	44
2.2.5	VERWENDETE HILFSMITTEL.....	45
2.2.6	ERFASSUNG DER KOMORBIDITÄTEN.....	47
2.2.7	ERFASSUNG KONSUMIERTER NOXEN.....	47
2.2.8	ABFRAGE DES IMPFSTATUS	48
2.3	DATENERHEBUNG ZUR SARS-COV-2 INFektion	48
2.3.1	DIAGNOSESTELLUNG COVID-19	48
2.3.2	COVID-19 NME	49
2.3.3	ERFASSUNG ANDERWEITIGER REGISTEREINSCHLÜSSE UND ANMERKUNGEN	50
2.4	EINGABE DER GIEßENER PATIENT:INNEN	50
2.4.1	DATENAUSWERTUNG GIEßEN.....	51
2.5	EINSCHLUSSKRITERIEN	52
2.6	ETHIK.....	52
2.7	DATENSCHUTZ	53
2.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	53

3	<u>ERGEBNISSE</u>	55
3.1	STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN	55
3.1.1	DEMOGRAFISCHE AUSWERTUNG	55
3.1.2	DATEN ZU NME IM REGISTER	57
3.1.3	THERAPIE NME	62
3.1.4	FUNKTIONELLER STATUS UND HILFSMITTEL IM VERGLEICH	64
3.1.5	KOMORBIDITÄTEN	65
3.1.6	NOXEN UND NME	66
3.1.7	ERFASSUNG DER VORHANDENEN IMPFUNGEN	67
3.2	COVID-19 NME SYMPTOME, KOMPLIKATIONEN UND THERAPIE	67
3.2.1	COVID-19 SYMPTOME	67
3.2.2	INTERNISTISCHE KOMPLIKATIONEN	69
3.2.3	COVID-19 THERAPIE	70
4	<u>DISKUSSION</u>	72
4.1.1	EINLEITUNG	72
4.1.2	INKLUDIERTER NME UND DEREN VERTEILUNG	72
4.1.3	HOSPITALISIERUNG, AMBULANTE VERSORGUNG UND REHABILITATION	73
4.1.4	MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN	75
4.1.5	OUTCOME UND MORTALITÄT	76
4.1.6	HILFSMITTEL	80
4.1.7	SYMPTOME	80
4.1.8	INTERNISTISCHE KOMPLIKATIONEN	80
4.1.9	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER VORLIEGENDEN MONOGRAFIE	81
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	83
6	<u>SUMMARY</u>	85
7	<u>ABBILDUNGEN UND VERZEICHNISSE</u>	87
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	88

7.3	LITERATURVERZEICHNIS.....	89
------------	----------------------------------	-----------

ANHANG

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

DANKSAGUNG

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

1 Einleitung

1.1 Die Corona Pandemie

1.1.1 Corona-Virus-Erkrankung 2019

Im Dezember 2019 traten die ersten Fälle der COVID-19 Infektion in Wuhan, China, mit schweren Pneumonien auf. In Deutschland konnte der erste Krankheitsfall am 27. Januar 2020 verzeichnet werden (Böhmer et al. 2020). Seit dem 11. März 2020 wird der Ausbruch der COVID-19-Erkrankung seitens der World Health Organization (WHO) offiziell als Pandemie bezeichnet (WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020). Weltweit erkrankten seitdem 676,61 Millionen Menschen (10.03.2023), wobei hiervon bis dato 38,4 Millionen Infizierte (28.04.2023) auf die Bundesrepublik Deutschland entfallen (Johns Hopkins University, Robert Koch-Institut, Stand 10.03.2023/28.04.2023). Die aktuellen Zahlen lassen die weltweiten Auswirkungen und die damit einhergehende Belastung auf das gesamte Gesundheitssystem erahnen (Habibzadeh and Stoneman 2020).

1.2 Grundlagen zum Virus

1.2.1 Corona-Virus

Der Begriff Corona in Verbindung mit dem Coronavirus leitet sich aus dem lateinischen Wort „Corona“ ab und bedeutet „die Krone“ oder der „Kranz“ (Weiss and Navas-Martin 2005). Namensgebend hierfür war die elektronenmikroskopisch festgestellte, typische Erscheinung in Form einer Sonnenkorona durch die Erstentdecker June Almeida und David Tyrrell.

1.2.2 Transmission des Virus auf den Menschen

Eine Übertragung der pathogenen Virionen auf den Menschen wird in der Literatur überwiegend durch warmblütige Säugetiere beschrieben. Die infizierten Tiere agieren als Träger des, die Erkrankung verursachenden, Erregers und stellen den Ursprung der weiteren Verbreitung dar. Insbesondere Vögel und Fledermäuse werden als idealer Wirt der im Verlauf auftretenden Zoonose, also der Übertragung pathogener Erregergruppen vom Tier auf den Menschen, betrachtet (Woo et al. 2012, Salata, Calistri, Parolin and Palù 2020).

1.2.3 mRNA – Viren

Die verschiedenen Varianten der hier näher betrachteten Coronaviren gehören ihrem Genom nach zur Gruppe der mRNA-Viren (messenger RNA, Boten-Ribonukleinsäure). Eine hohe genetische Variabilität führt zum Befall der unterschiedlichsten Arten. Auf den Menschen bezogen sind derzeit 7 Erreger bekannt, welche ein heterogenes Erkrankungsbild hervorrufen können (Woo et al. 2012). Die pathogeneren Varianten der Coronavirusfamilie werden im Allgemeinen mit SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2, meist nach dem vorherrschenden Erkrankungsbild bezeichnet (Guarner 2020). SARS bedeutet hierbei Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom, MERS ist die englische Bezeichnung für Middle East Respiratory Syndrome.

1.3 Die SARS-CoV-2 Infektion

1.3.1 Infektion des menschlichen Organismus

Die Transmission des Virus findet beim Menschen nach aktuellem Stand der Forschung hauptsächlich über die Epithelien der Atemwege im direkten oder indirekten Kontakt statt, wenngleich die Übertragungswege bisher nicht abschließend verstanden sind (Mohseni, Taghinezhad-S, Xu and Fu 2020, Morawska and Cao 2020, Giacobbo et al. 2021). Als per Definition nicht lebende Entität, bindet das Spikeprotein des Virus an einen komplementären Zellrezeptor und wird durch die zuständige Protease der Wirtszelle gespalten, sodass der Spike-Protein-Rezeptor-Komplex im Anschluss durch Endozytose internalisiert werden kann (Simmons et al. 2013). Nach Eintritt in die Wirtszelle beginnt der Ablauf einer komplexen Kaskade, welche trotz aktivem Immunsystem, eine ungehinderte Translation, Replikation, Transkription und Streuung des Virus im ganzen Körper zur Folge hat. Während dieser Abfolge, welche letztlich zur Vermehrung des Virus führt, besitzt das Virus verschiedene Fähigkeiten, das körpereigene Immunsystem zu unterwandern (Perlman and Netland 2009).

1.3.2 SARS-CoV-2 Infektion beim Menschen

Die Infektion des Menschen mit dem neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) ruft eine heterogene Gruppe von Atemwegserkrankungen, variierend von einer leichten Erkältung mit Fieber und Husten, bis zu einem akuten Lungenversagen (ARDS) hervor (Heymann and Shindo 2020). Insbesondere die pathognomonische Form der Erkrankung COVID-19 (Coronavirus-Krankheit-2019) steht in Verbindung mit dem Auftreten eines schweren

ARDS bei bestimmten Personengruppen und wird durch SARS-CoV-2 induziert (Bojkova et al. 2020, Chen et al. 2020, Yan et al. 2020).

1.3.3 Pulmonale Infektion

Eine pulmonale Beteiligung im Rahmen der Virusinfektion kann von einer milden atypischen Lungenentzündung bis zu einem manifesten ARDS führen. Beim Menschen zeichnet sich das schwere Lungenversagen unabhängig seiner multifaktoriellen Ätiologie durch einen überwiegend moderaten, bis schweren Verlauf aus und bedeutet konsekutiv ein verschlechtertes Outcome für die betroffenen Patient:innen (Ferrando et al. 2020). Im Fokus der Erkrankung steht ein Versagen der physiologischen Atmung. Diese geht einher mit Störungen des Gasaustauschs und einer zu erwartenden sekundären bakteriellen Superinfektion des Lungengewebes, die sich systemisch ausbreiten und in eine durch den Körper selbst verstärkte Immunreaktion übergehen kann (Fan, Brodie and Slutsky 2018).

1.3.4 Ausbreitung der Infektion bis hin zur Sepsis

Nicht nur die Lunge wird durch die o.g. Infektion in Mitleidenschaft gezogen, auch eine Multi-Organ-Beteiligung lässt sich medizinisch nachweisen. Ausschlaggebend für eine Beteiligung der Organsysteme ist meist die systemisch übergreifende Inflammation auf den ganzen Körper, welche in eine generalisierte Entzündungsreaktion mündet (Bradley et al. 2020, Quinaglia et al. 2021, Del Sorbo and Slutsky 2011). Die fakultativ auf eine Infektion folgende Sepsis wird als systemische körpereigene Immunreaktion bezeichnet, welche auf dem Boden einer stattgefundenen Infektion mit Bakterien, Viren oder Pilzen und der damit einhergehenden Immunantwort definiert ist (Singer et al. 2016). Die beschriebene Immunreaktion führt zu einer Schädigung der körpereigenen Gewebe und Organsysteme. Im Vordergrund steht eine Suppression des Immunsystems, Atemnot, Kreislaufdepression und Fieber. Zusätzlich lässt sich häufig eine Minderung der Vigilanz sowie die Folgen eines akuten Organversagens, insbesondere des Herzkreislaufsystems, der Nieren und der Leber feststellen (Rhodes et al. 2017). Die maximale Ausprägung einer septischen Reaktion beinhaltet den septischen Schock mit multifokalem Organversagen und einer Kreislaufdepression, welche zur weiteren Minderdurchblutung sämtlicher Organe führt und häufig mit dem Tod der Patient:innen einhergeht (Angus et al. 2001, Zafer, El-Mahallawy and Ashour 2021). Bezogen auf die Bundesrepublik Deutschland ist die Sepsis, unabhängig von der COVID-19 Infektion, mit einer Letalität von 10,5 %, ein letaler Verlauf bei schwerer Sepsis mit 42,8 % und die tödlichen Folgen des septischen Schocks mit 60,5 % angegeben (Bauer et al. 2021).

1.4 SARS-CoV-2 und Neurologische Auswirkungen

1.4.1 Allgemeine virale Begleiterscheinungen

Auch aus neurologischer Sicht bedarf die Infektion mit SARS-CoV-2 einer genaueren Betrachtung. Während bereits der milde Verlauf im Rahmen einer grippeähnlichen Symptomatik mit trockenem Reizhusten, Fieber, Myalgien und Fatigue einhergeht, zählen auch der Geruchs- (85,6 %) und Geschmacksverlust (88 %) sowie auftretender Schwindel (35 %) zu den häufigen Begleitsymptomen der Erkrankung und stellen an sich schon eine Beteiligung des menschlichen Nervensystems dar (Klopfenstein et al. 2020, Lechien et al. 2020).

1.4.2 Affektion des Nervensystems

Die vorab genannte Affektion des Nervensystems lässt sich folglich sowohl in eine zentrale Manifestation, als auch in eine Manifestation am peripheren Nerven- und muskulären System unterteilen. In den dokumentierten schwereren Verläufen der Erkrankung, die häufig mit einem intensivstationären Aufenthalt verbunden sind, stellen das Delir sowie zerebrale thrombembolische Ereignisse nebst Enzephalopathien wichtige interventionsbedürftige Nebeneffekte in der Behandlung der Betroffenen dar (Solomon 2021, Soltani et al. 2021).

1.4.3 Infektionswege ins Zentralnervensystem

Als ursächlich für die Affektion des Nervensystems wird die Verbreitung des Virus über die Blutbahn - auch als hämatogene Streuung bekannt - insbesondere über die Blut-Hirn-Schranke; per continuitatem über die Mukosa, beispielsweise über die Nasenschleimhaut sowie über einen retro- oder anterograden Transport durch das periphere Nervensystem, als direkter Infektionspfad in der Literatur beschrieben. Häufig ist hierbei der Infektionsweg über das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2), insbesondere dessen Rezeptor sowie über Neuropilin-1 (NRP1) beschrieben (Wu et al. 2020, Meinhardt et al. 2021, Muus et al. 2020, Valiuddin et al. 2020, Hoffmann et al. 2020).

1.4.4 Pathomechanismus im Zentralnervensystem

Die Pathogenese von SARS-CoV-2 im zentralen und peripheren Nervensystem scheint multifaktoriell. So führt die stattgefunden COVID-19-Infektion zu einem zu prothrombotischen Makro- und Mikroangiopathien, welche dementsprechend

Schlaganfälle mikroangiopathischer-, makroangiopathischer oder hämorrhagischer Genese nach sich ziehen. Zum anderen führt diese zu einer verstärkten systemischen Immunantwort sowie zur direkten Invasion des Virus in die Zellen des Nervensystems (Solomon 2021).

1.4.5 Zentralnervöse Störungen durch SARS CoV-2

Als charakteristisch für eine Beteiligung des zentralen Nervensystems gilt primär das Auftreten vaskulärer Ereignisse wie zerebral-ischämische Insulte, unter anderem hervorgerufen durch eine prothrombotische Hyperkoagulopathie in kleinen und großen hirnersorgenden Gefäßen sowie thrombotischen Ursprungs als Reaktion auf das Infektionsgeschehen. So konnte eine 2021 durchgeführte Metaanalyse von Nannoni und Kollegen im Kontext der Infektion eine Inzidenz von 1,4 %, ein zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden, identifizieren. Von den beschriebenen Ereignissen ließen sich allein 87 % in die Subgruppe der ischämischen Hirninfarkte eingruppierten (Nannoni, de Groot, Bell and Markus 2021). Neben den beschriebenen vaskulären Ereignissen erwies sich das Auftreten von Enzephalopathien als häufig begleitende Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems und wurde als Folge aus der viralen Erkrankung gesehen, insbesondere ließ sich eine Korrelation mit der Schwere der Erkrankung herausstellen (Dimitriadis et al. 2022).

1.4.6 Auswirkungen auf das periphere Nervensystem und die Muskulatur

Die virale Infektion verursacht neben den zentralen Manifestationen sowohl eine Beteiligung der peripheren Nerven (periphere Neuropathie) als auch der Skelettmuskulatur (Myopathie). Während unter anderem Geruchs-, Geschmacks- und Gleichgewichtsstörungen durch eine Affektion der Hirnnerven beschrieben wurden, legen häufig vorhandene Myalgien sowie die im Zusammenhang mit der viralen SARS-CoV-2 Infektion beobachtete akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) eine periphere Beteiligung sowohl des Nervensystems als auch der Muskulatur nahe. Eine häufig beobachtete Folge nach schwerer COVID-19-Erkrankung ist die Beteiligung der Muskulatur. Ein hierbei wichtiger Hinweis für den Abbau der Skelettmuskelfasern beim Menschen stellt die Kreatinkinase (CK) dar, welche in den schweren Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion erhöhte Werte z. T. >10.000 U/L aufwies und im schwersten Fall mit einer nekrotisierenden Myopathie einherging (Mao et al. 2020, Pitscheider et al. , Dalakas 2020). Ob es sich in diesem Sinne um eine durch

das Virus direkt verursachte Entität handelt oder als Folge aus einer virusbedingten Aktivierung des Immunsystems hervorgeht, ist weiterhin Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussionen (Ahmad et al. 2022, Alcantara and Katzberg 2022, Taga and Lauria 2022).

1.4.7 Kritisch kranke Patient:innen und Muskelschwäche

Ferner konnte unter anderem durch Bagnato und Kollegen gezeigt werden, dass die nach langen intensivstationären Aufenthalten bekannte „ICU-acquired weakness“ (ICUAW) im Sinne einer „critical illness myopathy“ (CIM), passend zur Beteiligung des peripheren Nervensystems einer „critical illness polyneuropathy“ (CIP), in den hospitalisierten Patient:innen mit COVID-19-Infektion, gehäuft zu finden ist (Bagnato et al. 2020). Eine in diesem Rahmen erworbene Muskelschwäche stellt ein verschlechtertes Outcome für die Patient:innen dar und unterstreicht die Notwendigkeit eines multimodalen Ansatzes bei der Durchführung rehabilitativer Anschlussheilbehandlungen.

1.4.8 SARS-CoV-2 und autoimmun vermittelte inflammatorische Polyneuroradikulopathien

Überdies wurde postuliert, dass auch sekundär autoimmun vermittelte Erkrankungen wie das Guillain-Barré Syndrom (GBS), bekannt als akute inflammatorisch demyelinisierende Polyradikulopathie (AIDP), das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) oder etwa die akute Myelitis, mit Auswirkung auf das periphere Nervensystem, im Rahmen der Viruserkrankung zu finden sind. (Harapan and Yoo 2021, Toscano et al. 2020, Kim et al. 2017). Das Auftreten der oben genannten Erkrankungen wurde zudem auch bei Patient:innen beobachtet, die keine typische COVID-19 Symptomatik aufwiesen, (Dalakas 2020, Pezzini and Padovani 2020).

1.4.9 Definierte Risikogruppen

Die beschriebenen Personengruppen, welche einem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe ausgesetzt sind, werden durch das Robert Koch-Institut als ältere Personen ab dem 50. – 60. Lebensjahr beschrieben. Gemäß der Einstufung stellt das männliche Geschlecht einen weiteren Risikofaktor dar, an einem schweren Verlauf der Infektion zu erkranken (Ortolan et al. 2020, Takahashi et al. 2020). Ebenfalls konnte eine erhöhte Prädisposition bei Personen mit bekanntem Nikotinabusus, Adipositas oder

Patient:innen mit Down-Syndrom gezeigt werden (Hüls et al. 2021, Adams et al. 2020, Peters, MacMahon and Woodward 2021). Hinsichtlich bestehender Vorerkrankungen wurden Personen mit vaskulären Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder mit malignen Vorerkrankungen als ebenfalls prädisponiert eingestuft. Immunsupprimierte Patient:innen, entweder im Rahmen einer immun depressiven Vorerkrankung oder aber durch die Behandlung mit immunmodulierenden Medikamenten, gehören gemäß Robert Koch-Institut zur Patient:innenklientel mit einer erhöhten Suszeptibilität (Gao et al. 2021), (Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19, Robert Koch-Institut, www.rki.de, Stand: 18.03.2021).

1.5 Neuromuskuläre Erkrankungen und SARS-CoV-2

Neben den allgemeinen Auswirkungen der seit 2019 existenten Erkrankung, ergeben sich insbesondere in Hinblick auf die hier betrachteten NME-Patient:innen weitere, nicht außer Acht zu lassende Aspekte. Unabhängig davon, ob es sich bei den NME um eine erworbene oder hereditär/genetisch determinierte Erkrankung handelt, lassen sich die Schwere der Erkrankung, die Beteiligung von Herz-Kreislauf- und Atemsystem, vorhandene invasive oder nicht invasive Beatmungsformen, oropharyngeale Schwächen im Sinne einer bulbären Symptomatik, eine immunsuppressive Therapie und/oder eine Multiorganbeteiligung nebst weiterer vorhandener Komorbiditäten, als prognostisch ungünstig determinieren (Costamagna et al. 2021) (Empfehlungen World Muscle Society 2020 (www.worldmusclesociety.org/news/view/150)).

Das COVID-19-bedingte Auftreten von Myopathien kann sich im Kleinen durch das Auftreten von Myalgien, als häufiges Begleitsymptom, sowie im Weiteren durch das Auftreten medikamenteninduzierter Myopathien, etwa durch Statine oder antivirale Therapien, charakterisieren lassen. Wie bereits oben beschrieben, werden in das große Feld der Myopathien zudem mitochondriale Ätiologien und entzündliche Genesen (Myositiden) gruppiert.

1.5.1 Motoneuronenerkrankungen

Das breite Spektrum der Motoneuronenerkrankungen (MND) wird aufgrund der charakteristischen Merkmale bereits als Risikogruppe an sich eingestuft. MND werden klinisch durch die Beteiligung des oberen oder unteren Motoneurons sowie durch die Erkrankungsschwere definiert (Chiò et al. 2014). Das schnelle Fortschreiten der

Erkrankung sowie im weiteren Krankheitsverlauf eine häufig vorkommende Beteiligung der Hirnnerven und Atemmuskulatur geht hieraus mit Kachexie und einem insgesamt schlechten Allgemeinzustand einher (Kiernan et al. 2011, Li and Bedlack 2021). Der bestehende Konsensus während der Coronapandemie empfiehlt hochfrequente und intensive Anbindung an die interdisziplinäre medizinische Versorgung, ggf. auch eine kontaktreduzierende telemedizinische Versorgung. Weiterhin wird das Vermeiden sozialer Kontakte, die Durchführung von erweiterten Hygienemaßnahmen und Atemtherapie nebst Dysphagietraining in den Fokus gestellt (Diagnosis et al. 2012, Pinto, Quintarelli and Silani 2020).

1.5.1.1 Läsionen des unteren Motoneurons

Krankheiten, die das untere Motoneuron des Menschen betreffen sind vergleichend seltener und machen in etwa 10 % der MND aus (Norris et al. 1993, Traynor et al. 2000). Gebräuchlich ist die Bezeichnung Progressive Muskelatrophie, welche als Untergruppe der ALS gesehen wird und einen ähnlichen Verlauf der Erkrankung aufweist (Meyer et al. 2007).

1.5.1.2 Spinale Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) zählt zum hereditären Spektrum der autosomal rezessiv übertragenen NME und wurde 1891 erstmalig beschrieben (Werdnig 1971). Die genetische Erkrankung betrifft die Alphanotoneurone sowohl des Rückenmarks als auch des Hirnstamms und zieht eine fortschreitende Muskelatrophie und -schwäche nach sich (Lunn and Wang 2008). Hervorgerufen wird die SMA in 95 % der Fälle durch eine Deletion im Survival Motor Neuron Gen 1 (SMN1), dessen codierendes SMN Protein essenziell für den Erhalt der Motoneurone ist (Lefebvre et al. 1995).

Nach Alter und bestmöglich erhaltener Funktion werden vier SMA Subtypen unterschieden (Munsat 1991, Russman 2007, Wang et al. 2007). Die SMA Typ I stellt den gravierendsten Subtyp dar, tritt in den ersten Lebenswochen auf und imponiert phänotypisch durch eine schnell voranschreitende Muskelschwäche mit schwerster Lebens-limitierender Deprivation der Atmung, des Schluckens und des Muskeltonus (Audic and Barnerias 2020, Markowitz, Tinkle and Fischbeck 2004). Der intermediäre Typ II präsentiert sich ab dem 7. bis 18. Lebensmonat (Chabanon et al. 2018). Phänotypisch milder ausgeprägt, werden ähnliche Symptome beschrieben. Betroffene erreichen das freie Sitzen, erkranken jedoch im Verlauf an Skelettdeformitäten, an

Dysphagie, Bulbärparalyse, Dyspnoe und reduzierter bronchialer Clearance. Die Überlebenschancen werden ab dem 4. – 7. Lebensjahr beziffert, Ausnahmen bis in die 3. Lebensdekade, sind zum Beispiel bei künstlicher Ernährung und Beatmung beschrieben (Iannaccone 1998, Fujak et al. 2013, Messina et al. 2008, Ioos et al. 2004, Chng et al. 2003). Die Typen III und IV sowie weitere X-chromosomale Formen manifestieren sich später mit bekannter Symptomatik, sind milder ausgeprägt, zeigen sich u.U. nur an bestimmten Muskelgruppen und weisen Skelettdeformitäten auf (Rudnik-Schöneborn, Hausmanowa-Petrusewicz, Borkowska and Zerres 2001, Coratti et al. 2020, Khatri et al. 2008, Piepers et al. 2008, D'Amico, Mercuri, Tiziano and Bertini 2011, Guenther et al. 2007, Rhodes et al. 2009, Harding and Thomas 1980).

Die Diagnose wird zunächst klinisch gestellt und anschließend genetisch gesichert. Zudem stehen Screening Methoden bei Neugeborenen zur Verfügung (Vill et al. 2019, Eggermann, Gläser, Abicht and Wirth 2020). Die Behandlung der Erkrankung limitiert sich nach aktuellem Wissensstand auf ein bestmögliches Management der vorherrschenden Symptome, eine Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie Unterstützung mit physikalischer Therapie und Hilfsmitteln (Ross and Kwon 2019). Seit Kurzem stehen neue vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten mittels genmodifizierender- oder Gensatz-Therapie zur Verfügung und tragen deutlich zu einer Verbesserung des Outcomes der Patient:innen bei (Willis 2023).

1.5.1.3 Amyotrophe Lateralsklerose

Bei der 1869 erstmals beschriebenen Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich ebenfalls um eine Motoneuronenerkrankung beim Menschen (Hardiman et al. 2017). Von der Neurodegeneration sind in erster Linie die Motoneurone des zerebralen Kortex, des Hirnstamms und des Rückenmarks betroffen (Verma 2021). Die Erkrankung beginnt im mittleren Erwachsenenalter mit Muskelschwäche und Atrophie, in 25 – 30 % der Fälle ist zum Erkrankungsbeginn eine Bulbärparalyse zu beobachten (Masrori and Van Damme 2020). Mittlerweile ist die ALS im Sinne einer multisystemischen Erkrankung mit neurodegenerativen Veränderungen die Bewegung, Kognition, das Verhalten und die Exekutivfunktionen betreffend, verstanden (Burrell et al. 2016, Brettschneider et al. 2013). Eine enge Verzahnung mit einer Frontotemporalen Demenz besteht (Ferrari, Kapogiannis, D Huey and Momeni 2011, Krishnan et al. 2022). Pathophysiologisch sind zugrundeliegende Mechanismen nicht in Gänze bekannt. Eine Aggregation

zytoplasmatischer Proteine, Inflammation, oxidativer Stress, Fehlfunktionen des axonalen und intrazellulären Transportes, mitochondriale Dysfunktion und die Exzitotoxizität von Neurotransmittern, scheinen bis auf DNA- und mRNA-Ebene eine Rolle zu spielen (Neumann et al. 2007, Mackenzie, Rademakers and Neumann 2010, Taylor, Brown Jr and Cleveland 2016, Brown and Al-Chalabi 2017). Die Diagnosestellung basiert auf einer Kombination aus neurologischen, laborchemischen und elektrophysiologischen Untersuchungen. In Verdachtsfällen kann auch eine genetische Diagnostik erfolgen (Brooks et al. 2000, Costa, Swash and de Carvalho 2012, Emery et al. 1976, Buchthal and Olsen 1970). Der Krankheitsverlauf ist mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von 24 bis 50 Monaten schnell progredient, therapeutisch konnten sich bis zum jetzigen Zeitpunkt lediglich Riluzol® und außerhalb Europas Edaravone® durchsetzen (Barp et al. 2020, Jaiswal 2019). Aufgrund der nur geringen Wirksamkeit zur Verfügung stehender Behandlungsoptionen, bleibt die derzeitige Therapie der ALS auf eine engmaschig palliative interdisziplinäre Behandlung beschränkt (Sever et al. 2022, Barp et al. 2020, Jaiswal 2019). Während der COVID-19 Pandemie ergaben sich für betroffene Patient:innen, aufgrund der nur begrenzt zur Verfügung stehenden medizinischen Versorgung, neue Herausforderungen für Patient:innen und Behandler:innen (Haulman, Geronimo, Chahwala and Simmons 2020, Chan-Nguyen, Karacam, Ritsma and Appireddy 2022).

1.5.2 Mitochondriale Myopathien

Mitochondriale Myopathien führen durch Fehlfunktionen in den Mitochondrien an sich zur muskulären Schwäche der Skelettmuskulatur. Insbesondere die Atmungskette, welche durch die Grunderkrankung an sich bereits in ihrer Funktion gestört ist, kann durch eine virusbedingte Infektion in Mitleidenschaft gezogen werden (Brand and Nicholls 2011). Für die betrachtete SARS-CoV-2 Infektion an sich, wurde die Beeinflussung der Atmungskette und der dazugehörigen Strukturen beschrieben (Guzzi, Mercatelli, Ceraolo and Giorgi 2020). Der heterogenen Klientel der Mitochondriopathien kann unter anderem eine sich aus der Pathophysiologie ergebende Störung des Gasaustauschs mit einer hieraus folgenden systemischen Hypoxie zuteilwerden. Aufgrund des ubiquitären Vorhandenseins von Mitochondrien in jeder Körperzelle, scheint die bloße Betrachtung der Auswirkung auf den Muskel – hierfür stellvertretend auf den Gasaustausch – nicht ausreichend. Auch das funktionelle Herz-Kreislauf-System, das enterohepatische System, wie auch das Nervensystem können durch die virale

Beeinflussung in ihrer Funktion gestört werden (Chang et al. 2022, Wong, Lui and Sung 2020, Nardo et al. 2021).

1.5.3 Progressive Muskeldystrophien

Bei den Progressiven Muskeldystrophien handelt es sich um genetische Erkrankungen, welche sich durch eine fortschreitende Degeneration und Schwäche der Skelett- und Herzmuskulatur charakterisieren. Die heterogenen Krankheitsbilder werden durch Genmutationen, Muskelstruktur verantwortlicher Proteine, hervorgerufen und nach klinischen, histologischen sowie zunehmend genetischen Aspekten unterschieden (Chelly and Desguerre 2013). Die klassische Einteilung der Muskeldystrophien (MD) wird in die Kongenitale MD (CMD), die Duchenne (DMD) und Becker MD (BMD), die Emery-Dreifuss MD (EDMD), die Distale MD, die Fazioskapulohumerale MD (FSHD), die Okulopharyngeale MD (OPMD) und die Gliedergürteldystrophie (LGMD) vorgenommen (Emery 2002). Dem vielfältigen Verteilungsmuster liegt eine Fülle genetischer Mutationen mit dominanten, rezessiven und x-chromosomalen Erbgängen zugrunde. Derzeit können über 800 monogenetische Mutationen im Zusammenhang mit den MDs nachgewiesen werden (Chemello, Bassel-Duby and Olson 2020, Dalkilic and Kunkel 2003). Klinisch ergibt sich aus der Vielzahl der Subgruppen ein ebenso heterogenes Bild. Die CMD wird früh mit „floppy infants“ auffällig, welche von Geburt an unter muskulärer Hypotonie und Schwäche leiden. Darüber hinaus besteht eine mentale Retardierung sowie früh Lebens-limitierende Störungen der Atem- und Schluckmuskulatur (Zambon and Muntoni 2021). Die x-chromosomal vererbten Varianten DMD und BMD beginnen in der frühen Kindheit mit proximal motorischen Entwicklungsverzögerungen und kognitiven Beeinträchtigungen. Das Gehen, Aufstehen und Laufen gestaltet sich problematisch, ggf. erlernte Meilensteine zeigen sich regredient. Etwa ab dem 12. Lebensjahr ist bei der DMD die Rollstuhlpflichtigkeit zu erwarten (Vuillerot et al. 2010, Nardes, Araujo and Ribeiro 2012). Das frühe Erwachsenenalter wird erreicht, limitierend sind Komorbiditäten wie Kardiomyopathie, respiratorische Insuffizienz, Dysphagie und Pneumonie (Duan et al. 2021). Die BMD geht mit einer etwas geringeren Krankheitslast einher, beginnt um das 12. Lebensjahr und limitiert sich auf die vierte bis fünfte Lebensdekade (Flanigan 2014). Im Gegensatz hierzu wird die EDMD phänotypisch in der ersten Lebensdekade durch eine Trias aus Kontrakturen, Muskelschwund und Schwäche der humeroperonealen Muskulatur nebst kardialen Rhythmusstörungen und Kardiomyopathie auffällig (Heller, Shih, Kalra and Kang 2020).

Die Distale Muskeldystrophie fällt vorwiegend durch ihr namensgebendes Verteilungsmuster auf, was in ähnlichem Maße auch die FSHD betrifft. Zuerst werden hier Gesicht und Schultergürtel, sowie im Weiteren die Muskeln der Füße und des Hüftgürtels affektiert. Im Gegensatz zu den o.g. Entitäten entwickelt sich bei der FSHD jedoch keine Kardiomyopathie (Tawil and Van Der Maarel 2006). Mit der OPMD manifestiert sich vorwiegend ab der dritten Dekade eine Schwäche der Gesichts-, Kopf-, Hals- und Schulter-Nackenschultermuskulatur, nebst zum Teil schwerwiegenden Schluckstörungen (Plasilov and Müller 2005). Bei der LGMD ist mehrheitlich der proximale Schultergürtel betroffen, zudem können in den beteiligten Subtypen teilweise schwere kardiale Manifestationen auftreten (Guglieri, Straub, Bushby and Lochmuller 2008). Pathophysiologisch führen o.g. Mutationen zu fehlerhaften Strukturproteinen wie z. B. dem Dystrophin-Glykoprotein-Komplex, welcher neben weiteren Akteuren und Aufgaben die Struktur und die Verbindung der Muskelfasern zum umliegenden Gewebe aufrechterhält. Funktionsverlust, Muskelfaserdegeneration, Entzündung, Fibrose und ein fettiger Umbau resultieren hieraus (Guiraud et al. 2015, Belhasan and Akaaboune 2020). Um die vermutete Diagnose nach auffälliger Klinik zu festigen, sollte neben laborchemischen Untersuchungen die molekulargenetische Testung, eine Muskelbiopsie und regelmäßige Follow-up Untersuchungen erfolgen. Die Komorbiditäten verlangen nicht zuletzt nach einem spezialisierten interdisziplinärem Team (Manzur and Muntoni 2009, Voet 2019). Der aktuelle Behandlungskonsensus besteht in der Kontrolle von Symptomen und der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung durch verschiedene Maßnahmen wie Physiotherapie, Versorgung mit Hilfsmitteln und interdisziplinäre Therapie der Komorbiditäten. Zudem werden respiratorische Insuffizienz und Schlafapnoe behandelt und bei Notwendigkeit eine nicht invasive Beatmung (NIV) eingeleitet (Waldrop and Flanigan 2019).

1.5.4 Strukturanomalie-Myopathien

Strukturanomalie-Myopathien sind seltene hereditäre Muskelerkrankungen, die sich durch morphologische Anomalien der Muskelfasern auszeichnen und bereits neonatal auftreten können (Lutz et al. 2009). Die Unterteilung erfolgt nach histopathologischen, strukturellen und molekulargenetisch dominanten Merkmalen und umfasst nach aktuellem Stand die Central-Core-Myopathie, die Zentronukleäre Myopathie, die Kongenitale Fasertypendisproportion, die Nemalin-Myopathie und die Myosin-Storage-Myopathie (North 2008). Phänotypisch variieren die meist langsam voranschreitenden

Myopathien in Muskelschwäche, herabgesetztem Muskeltonus, verzögerter motorischer Entwicklung, Skelettdeformitäten und Kontrakturen. Zudem kann sowohl die Atem-, als auch die Schluckmuskulatur beteiligt sein (North et al. 2014). Diagnostisch stellen die seltenen Erkrankungen eine Herausforderung dar und sollten nach klinischen Auffälligkeiten eine Muskelbiopsie, eine Bildgebung mittels MRT, ggf. die Muskelsonographie sowie zusätzlich eine genetische Diagnostik nach sich ziehen (Cassandrini et al. 2017). Therapeutisch bleibt der Fokus lediglich auf eine symptomatische Behandlung beschränkt. Betroffene Patient:innen bedürfen einer engen ambulanten Kontrolle im Neuromuskulären Zentrum und sollten sowohl ärztlicherseits als auch therapeutischerseits interdisziplinär behandelt werden (Claeys 2020).

1.5.5 Metabolische Myopathien

Den metabolischen Myopathien (MM) liegen angeborene Störungen des aeroben oder anaeroben Energiemetabolismus beim Menschen zugrunde, welche aufgrund von Fehlfunktionen in den Vorgängen des Glykogen-, Lipid-, Purin- oder Mitochondrien-Stoffwechsels zur Ausprägung kommen (Darras and Friedman 2000). Unterteilt werden die MM ihrer zugrundeliegenden Ursache nach in die Gruppe der Mitochondriopathien, Glykogenspeicherkrankheiten, Lipidstoffwechselstörungen und Erkrankungen anderer stoffwechselverantwortlicher Enzyme. Die genannten Gruppen führen neben der hier betrachteten muskulären Manifestation zu weitreichenden Organfunktionsstörungen (van Adel and Tarnopolsky 2009). Klinisch präsentieren sich betroffene Patient:innen je nach Alter der Erstmanifestation mit muskulärer Hypotonie im Säuglingsalter bis hin zur belastungsabhängigen Muskelschwäche bei verschieden stark ausgeprägter Belastung, mit Myalgien, Muskelkrämpfen und teilweise vorhandener Rhabdomyolyse. Eine frühe Manifestation zum Beispiel beim Neugeborenen bedingt zudem häufig eine Multiorganbeteiligung (Cohen 2019). Die diversen pathophysiologischen Vorgänge sind bisher nicht vollständig verstanden, zusammenfassend handelt es sich um Defekte in biochemischen Stoffwechselwegen, welche in die Speicherung, Mobilisierung und Nutzung von Substraten zur Energiegewinnung am Muskel, insbesondere zur Gewinnung von Adenosintriphosphat (ATP) involviert sind (Tarnopolsky 2016, Lilleker et al. 2018). Die korrekte Diagnose der Erkrankungsgruppen gestalten sich schwierig, der klinische Verdacht weist selten auf die zugrundeliegende Ursache hin. Ergibt sich neben der herkömmlich durchgeführten NME-Diagnostik Hinweis auf das Vorliegen einer MM, kann die laborchemische Bestimmung von Kreatinkinase und Lactat hinweisend sein.

Aufgrund der Komplexität sollte gleichermaßen die Durchführung einer genetischen Testung sowie einer Gewebebiopsie erfolgen (Bhai 2021). Die Behandlung der MM bleibt aufgrund einer komplexen Pathophysiologie häufig symptomatisch orientiert. Je nach vorliegender Störung kommen neben Änderung der Lebensführung diverse Diäten wie mittelkettige Fettsäuren bei Störungen des Lipidstoffwechsels oder die Substitution von Coenzym-Q bei Mitochondriopathien zum Einsatz. Lediglich bei der Glykogenspeicherkrankheit Typ II (M. Pompe), existiert eine effektive Enzymersatztherapie (Finsterer 2020).

1.5.6 Myotone Myopathien

Myotone Myopathien (Myotone Dystrophie, DM) sind eine Gruppe von hereditären Erkrankungen und charakterisieren sich durch eine verzögerte Muskelrelaxation nach erfolgter Kontraktion. Unterschieden wird zum einen zwischen reinen nicht dystrophen Myotonien, bedingt durch genetisch determinierte Störungen der Chlorid- bzw. Natriumkanäle (Trivedi, Cannon and Griggs 2014). Sowie zum anderen zwischen den myoton dystrophen Muskelerkrankungen Curschmann-Steinert (DM1) und der Proximalen Myotonen Myopathie (PROMM, Ricker-Syndrom, DM 2) (Schneider, Reiners and Toyka 2001, Lossin and George 2008, Ptáček et al. 1992). Genetisch handelt es sich bei der DM 1 und DM 2 um autosomal dominant vererbte Tri- bzw. Tetra-Nukleotid-Expansionserkrankungen. Insbesondere bei der DM 1 kann im Laufe der Weitervererbung eine Antizipation beobachtet werden (Turner and Hilton-Jones 2010). Klinisch manifestieren sich die Symptome klassischerweise im Erwachsenenalter, können insbesondere jedoch bei der DM 1 auch kongenital beginnen. Die Betroffenen leiden unter einer mit Schwäche einhergehenden muskulären Myotonie, Steifigkeit und Muskelatrophie (Schara and Schoser 2006). Die DM 1 imponiert durch distale Paresen der Extremitäten mit Beteiligung der Gesichts-, Kopf-, Hals- und Nackenmuskulatur. Überdies werden die Augen, das Zentralnervensystem, das Herz, der Gastrointestinaltrakt und das Endokrine System negativ beeinflusst (Smith and Gutmann 2016). Bei der DM 2 zeigt sich die Ausprägung der muskulären Schwäche proximal und geht mit Schmerzen einher, multisystemisch gleicht sich das Krankheitsbild dem der DM 1, das ZNS hingegen ist weniger betroffen (Meola 2020). Bei bestehendem klinischem Verdacht kann dieser durch laborchemische Bestimmungen (Kreatinkinase) und elektrophysiologische Untersuchungen untermauert werden. Der Goldstandard ist die genetische Testung zur Identifikation der CTG- bzw. CCTG-Repeats (Johnson 2019). Ein kurativer

Behandlungsansatz der DM besteht derzeit nicht, die überwiegend supportive Therapie richtet sich jeweils nach der auftretenden Symptomatik und wird interdisziplinär von den zuständigen Fachabteilungen übernommen. Zudem ist eine multiprofessionelle physiotherapeutische Behandlung unerlässlich (LoRusso, Weiner and Arnold 2018).

1.5.7 Periodische Paralysen

Periodische Paralysen (PP), auch als Episodische Lähmungen bezeichnet, gehören zu den seltenen NME und sind durch periodisch auftretende Muskelschwächen gekennzeichnet, welche aufgrund einer Störung von Ionenkanälen im Muskel auftreten (Buruma and Schipperheyn 1981). Die Dysfunktion der Ionenkanäle führt zur Veränderung der Erregbarkeit an der Muskelmembran und folglich zum vorübergehenden muskulären Funktionsverlust (Fontaine 2008). PP lassen sich in hypokaliämische, hyperkaliämische und weitere Formen der PP unterteilen. Zugrunde liegt eine autosomal dominant hervorgerufene, genetisch bedingte Mutation muskulärer Natrium-, Kalzium-, Chlorid- oder Kaliumkanäle (Cannon 2015). Klinisch imponieren in der ersten oder zweiten Lebensdekade auftretende attackenartig, zeitlich sowie in ihrer Ausprägung variabel verlaufende Muskellähmungen, welche zu deutlichen Einschränkungen betroffener Personen in Alltag und Lebensqualität führen (Diaz-Manera et al. 2021). Der muskuläre Funktionsverlust kann in Abhängigkeit von der Art der Kanalopathie entweder durch eine Paralyse oder durch eine Myotonie hervorgerufen werden. Zudem lassen sich je nach Ätiologie verschiedene Merkmale, wie die Dauer der periodischen Lähmung, einen Zusammenhang mit der Umgebungstemperatur, insbesondere Kälte oder eine bevorzugte Tageszeit der Manifestation charakterisieren (Matthews, Holmes and Fialho 2021). Neben der muskulären Schwäche kann es im Rahmen der Erkrankung zudem zu Muskelschmerzen, Myotonien und Fatigue kommen, oft entwickeln sich mit zunehmendem Alter dauerhafte Lähmungen; eine kardiale Beteiligung kann bei einigen Phänotypen beobachtet werden (Cavel-Greant, Lehmann-Horn and Jurkat-Rott 2012, Holm-Yildiz et al. 2020). Die Prävalenz der Erkrankung beläuft sich je nach Unterform zwischen 1 zu 200.000 bis 1 zu 1.000.000 Einwohnenden (Lehmann-Horn et al. 2016, Charles et al. 2013). Eine genetische Testung sollte als Goldstandard bei hinreichend klinischem Verdacht erfolgen, die klassifizierten Genloci codieren für Untergruppen von Elektrolytkanälen (Vivekanandam, Mannikko, Matthews and Hanna 2020). Bei den Natrium-, Kalzium-, Chlorid- oder Kaliumkanalmutationen kann die Bestimmung der entsprechenden Serum-Elektrolyt-Spiegel zielführend sein (Statland and Barohn 2013).

Elektrophysiologisch besteht die Möglichkeit, pathologische Muster in der Elektromyografie (EMG und Elektroneurografie (ENG) zu identifizieren. In der EMG ergeben sich myotone und/oder myopathische Signale, in der ENG zeigen sich abnehmende Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP) nach verlängertem Belastungstest > 30 % (Fournier et al. 2004). Therapeutisch sind die Möglichkeiten der seltenen Erkrankungsgruppe limitiert und beziehen sich auf die Vermeidung von Triggern und die Anpassung des Lebensstils (Stefanetti et al. 2020). Eine weitere Rolle kommt der prophylaktischen Behandlung zu, welche mit Diuretika, kaliumsparend oder Kalium ausschwemmend sowie mit einer Substitution von Kalium durchgeführt werden kann. Zusätzlich kommen Medikamentengruppen der Carboanhydrasehemmer, der Natriumkanalblocker und der Antiarrhythmika in Betracht (Jitpimolmard, Matthews and Fialho 2020).

1.5.8 Entzündliche Myopathien

Die entzündlichen Myopathien (IM) können als Gruppe erworbener Erkrankungen verstanden werden und lassen sich insgesamt durch das Vorkommen entzündlicher Infiltrate im Skelettmuskel beschreiben. Als hauptvertretende Diagnosen können die Dermatomyositis, die Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM), die Overlap Myositis (OM), die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM), die Polymyositis (PM) und die Antisynthetase Syndrome (ASyS) genannt werden (Briani, Doria, Sarzi-Puttini and Dalakas 2006, Lundberg et al. 2017, Sénécal, Raynauld and Troyanov 2017, Mahler, Miller and Fritzler 2014, Tomaras, Kekow and Feist 2020). Die Inzidenz der verschiedenen IM beläuft sich weltweit auf etwa 7,98 Mio. Einwohnende pro Jahr. Etwa 14,00/100.000 Einwohnende stellen die Anzahl der gesamten Krankheitsfälle in einer Übersichtsarbeit dar. Wie auch allen anderen Erkrankungen unterliegen Inzidenz und Prävalenz regionalen Unterschieden, zudem zeigt sich ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit über die Jahre (Meyer et al. 2015). Klinisch unterscheiden sich die o.g. IM ebenfalls. Während die PM hauptsächlich den Skelettmuskel befällt, kann sich die Dermatomyositis zusätzlich an der Haut, den Gelenken, der Lunge, am Herzen, der Niere und dem Gastrointestinaltrakt manifestieren (Callen 2000). Allen IMs sind der subakute Beginn, eine generalisierte Schwäche der proximalen Muskulatur, die Fatigue und muskuläre Schmerzen gemeinsam. Eine Beteiligung der Augenmuskeln konnte bisher nicht beobachtet werden. Mit zunehmender Erkrankungsschwere der IMs können sich Funktionseinschränkungen der

Kopfhaltemuskulatur („head drop Phänomen“) sowie der distalen Muskulatur manifestieren, was zu erheblichen Einschränkungen in den Aufgaben des täglichen Lebens führen kann (Dalakas 2015). Auch eine Affektion der Atemmuskulatur mit konsekutiv verminderter Vitalkapazität tritt auf (Kiely and Chua 2013). Die Ursachen von IM sind unbekannt, eine autoimmune Genese jedoch evident. Aus immunopathologischer Sicht handelt es sich bei der Dermatomyositis um eine Komplement vermittelte Schädigung endomysialer Kapillaren, die folglich zu Ischämien und dem Untergang des Muskelgewebes führen (Ernste and Reed 2013). In der PM und IBM scheinen hingegen CD8⁺ zytotoxische T-Zell Klone eine nekrotische Schädigung der Muskelfasern hervorzurufen (Greenberg et al. 2019, Hofbauer et al. 2003). Diagnostisch wird die gebotene Klinik, Laboruntersuchungen mit dem Nachweis von Muskelabbauprodukten, das Auftreten spezifischer Antikörper, eine EMG, die Muskelsonografie, eine Muskel-MRT sowie ggf. die histopathologische Untersuchung eines Biopsates herangezogen (Cardelli et al. 2022). Die Therapielandschaft zur Behandlung von IM ist ebenso heterogen wie die Erkrankungen selbst. Während die Akuttherapie bei Erstmanifestation häufig durch hoch dosierte Kortikosteroide erfolgt, werden im Nachgang krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (DMARDs) angewendet. Ebenfalls kommen systemisch zu verabreichende Immunglobuline sowie Biopharmazeutika wie Rituximab zum Einsatz (Lundberg et al. 2021). Neben den oben genannten Therapieansätzen zeigte sich auch die Anwendung physiotherapeutischer, ergotherapeutischer und bei Bedarf auch logopädischer Maßnahmen als vorteilhaft und mit einem besseren Outcome vergesellschaftet (Van Thillo et al. 2019, Alexanderson et al. 2014). Auch bei den IM ist der negative Einfluss auf die Lebensqualität, wie auch bei anderen NME, als beträchtlich zu werten (Leclair et al. 2016).

Im Zusammenhang inflammatorischer Myopathien und Virusinfektion konnte eine Forschergruppe aus Neuropathologen, Pathologen, Immunologen und Neurologen im Jahr 2021 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Myositis als direkte Folge aus der COVID-19 Erkrankung herausstellen. Vielmehr schienen die detektierten Koinzidenzen eher aus einer viral getriggerten postinfektiösen immun modulierten Myopathie hervorzugehen (Aschman et al. 2021).

1.5.9 Endokrine Myopathien

Endokrine Myopathien stellen eine weitere Ursache der vielfältigen NMEs dar und sind im Allgemeinen durch eine vorliegende Muskelschwäche und/oder Muskelatrophie

gekennzeichnet. Die muskuläre Funktionsstörung kann einer Dysbalance vorhandener Hormone, unter anderem basierend auf der Fehlfunktion hormonproduzierender Drüsen, zugeschrieben werden (Yu 2014). Unterteilt werden die endokrinen Myopathien nach dem vorliegenden endokrinologischen Krankheitsbild. Insbesondere die Schilddrüsenfunktionsstörung, die Nebenschilddrüsenfunktionsstörung, eine Störung der Nebennieren, die Gonadendysfunktion und die Akromegalie, können als verantwortliche Krankheitsbilder mit einer Myopathie vergesellschaftet sein (Katzberg and Kassardjian 2016). Klinisch zeigen sich in der Erkrankungsgruppe je nach Ursache eine überwiegend proximal lokalisierte Muskelschwäche. Ferner treten Symptome wie Muskelsteifigkeit, Muskelatrophie, bulbär lokalisierte Schwächen sowie eine Beteiligung der Atemmuskulatur nebst abgeschwächten oder gesteigerten Reflexen und multifokalen Krämpfen auf (Horak and Pourmand 2000). Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind komplex und nur zum Teil verstanden. Durch vorhandene hormonelle Ungleichgewichte werden sowohl die Funktion als auch der zugehörige Metabolismus der Muskeln beeinflusst (Anagnos, Ruff and Kaminski 1997, Kazakov et al. 2017, Recchia 2019). Die Schilddrüsenüberfunktion zum Beispiel verursacht durch Veränderungen im systemischen Hormonhaushalt unter anderem eine reduzierte Aktivität des Enzyms Kreatinkinase, verändert die Zusammensetzung von Kreatin sowie Phosphat und beeinflusst die Funktion der Mitochondrien im Muskel negativ (Cui and Zhang 2022). Chronisch erhöhte Cortisolspiegel führen zur Cushing Erkrankung. Etwa 70 % der Betroffenen entwickeln eine Steroid induzierte Myopathie. Hierbei kommt es bereits auf Ebene der Proteinbiosynthese zu einer Abnahme des Stoffwechsels und einer Zunahme der Proteindegradation. Zudem verändern Steroide die Proliferation und Differenzierung der Muskelvorläuferzellen. Resultat ist die qualitative und quantitative pathologische Veränderung der Muskelmasse (Reincke 2021). Eine Behandlung der heterogenen Endokrinen Myopathien ergibt sich meist aus der Therapie der zugrundeliegenden hormonellen Dysbalancen, wenngleich entsprechende Myopathien nach Normalisierung des Hormonhaushaltes nicht immer komplett regredient verlaufen (Yeter 2015).

1.5.10 Exogen toxische Myopathien

Unter Exogen-toxischen Myopathien werden Substanzinduzierte Muskelerkrankungen verstanden, die je nach Substanz, Applikationsart und Expositionsdauer in unterschiedlicher Ausprägung pathologische Effekte auf die Muskulatur aufweisen

können. Hierbei kann zwischen lokalen und generalisierten Manifestationen unterschieden werden (Amato and Rusell 2009). Neben Myopathie verantwortlichen rezeptierten Medikamenten, sollte auch der Alkoholismus zu den hauptverantwortlichen Urhebern von toxischen Myopathien gezählt werden. Aus dem regelmäßig schädlichen Gebrauch resultiert eine dosisabhängige Schädigung des funktionellen Muskelgewebes (Fernandez-Sola et al. 2007). Hinsichtlich der durch die eingesetzten Medikamente induzierten Muskelaaffektionen, befinden sich insbesondere die Cholesterinsenker, vordergründig die Statine, im Fokus. Aber auch zunehmend verwendete personalisierte Medikamente, wie Immunmodulatoren bei Autoimmunerkrankungen oder Tumorleiden, können unter anderem bei der Anwendung von monoklonalen Antikörpern, unerwünschte Reaktionen des körpereigenen Immunsystems hervorrufen (Pasnoor, Barohn and Dimachkie 2018). Die klinischen Merkmale einer exogen toxisch induzierten Myopathie sind divers und unterscheiden sich wenig von Muskelerkrankungen anderer Ursache (George and Pourmand 1997). Neben unspezifischen Muskelschmerzen und moderaten Erhöhungen der Kreatinkinase, lassen sich verschiedenste Symptome beobachten. Gleichmaßen kommen sowohl schmerzlose als auch schmerzhafte Myopathien fokaler oder generalisierter Ausprägung bis zu unwillkürlicher Muskelaktivität, Störungen auf mitochondrialer Ebene oder maligne Hyperthermien vor. Auch ein schwerer Verlust der muskulären Kraft, eine starke Kreatinkinaseerhöhung bis hin zur Rhabdomyolyse können beobachtet werden (Peters and Kley 2013). Der Erkrankungsmechanismus ist ebenso heterogen wie dazugehörige Ursachen und Ausprägungen, die pathognomonischen Effekte können direkt zum Beispiel durch Injektionen in den Muskel oder indirekt als Ursache einer sekundären Immunreaktion oder Elektrolytstörung hervorgerufen werden. Andere pathophysiologische Vorgänge beinhalten Störungen auf lysosomaler Ebene, oxidativen Stress oder den induzierten Zelluntergang (Amato and Rusell 2009, Mammen 2013). Zu den Medikamenten induzierten Myopathien gehören unter anderem die Nekrotisierende Myopathie, die inflammatorische Myopathie, die hypokaliämie und die Mitochondriale Myopathie. Als verantwortliche Medikamentengruppen wurden im Laufe der Zeit Statine, Immunmodulatoren, Amphiphile Substanzen, Virostatika, Diuretika, Laxanzien und Alkohol identifiziert (Doughty and Amato 2019). Ärztlicherseits sollte neben dem Therapieregime nicht exogen toxisch verursachter Myopathien das sofortige Absetzen der verantwortlichen Substanz, wie auch die Behandlung von unerwünschten Nebenwirkungen, unter anderem des akuten Nierenversagens und vorhandener Schmerzen erfolgen (Dalakas 2009, McIntosh and Doughty 2022).

1.5.11 ICUAW/CIP/CIM

Schon vor der Pandemie kam es bei kritisch kranken Patient:innen, mit länger dauernden Aufhalten auf einer Intensivstation als häufige Komorbidität zur ICUAW, CIP, CIM. Auch bei mittelschwer bis schwer erkrankten SARS-CoV-2 Patient:innen, kann aus den intensivstationären Aufhalten eine Affektion des peripheren Nerven sowie des Skelettmuskels resultieren (Vanhorebeek, Latronico and Van den Berghe 2020). Die wohl bekannteste zur späteren Diagnose führende Auffälligkeit, stellt das prolongierte Weaning, wie auch die generalisierte muskuläre Schwäche der Erkrankten dar. Eine korrelative Dependenz wird der Erkrankungsschwere, der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes, der Dauer der mechanischen Ventilation, dem Vorhandensein einer Sepsis sowie der Manifestation eines Multiorganversagens zugeschrieben (Jolley, Bunnell and Hough 2016). Nach aktuellem Stand der Forschung ergibt sich jedoch kein Unterschied im Muster zu kritischen Erkrankungen ohne manifeste SARS-CoV-2 Infektion (Latronico and Bolton 2011).

1.5.12 Myasthenia gravis

Bei der Myasthenia gravis handelt es sich um eine autoimmun vermittelte Fehlfunktion der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte des Menschen (Conti-Fine, Milani and Kaminski 2006). Hauptsymptom ist die unnatürliche Ermüdbarkeit der Muskulatur. Hierbei manifestiert sich die Symptomatik häufig lokal und tritt, unter anderem okulär, an den Extremitäten, bulbär oder an der Atemmuskulatur in variablen Ausprägungen, in Erscheinung (Sieb 2014). Das Auftreten der Erkrankung kommt in verschiedenen Lebensdekaden vor und betrifft in jüngeren Jahren häufiger das weibliche, mit zunehmendem Alter jedoch eher das männliche Geschlecht (Thanvi and Lo 2004, Carr, Cardwell, McCarron and McConville 2010). Die weltweite Prävalenz wurde 2021 auf 12,4 Personen pro 100.000 Einwohner beziffert. (Salari et al. 2021). Klinisch weisen betroffene Patient:innen als Leitsymptome eine schnelle Ermüdbarkeit der Willkürmuskulatur auf, welche sich nach Erholung bessert und bei Verausgabung deutlich zunimmt. Eine rein okuläre Manifestation kann mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 50 und 80 % in wenigen Monaten bis Jahren, in eine generalisierte Myasthenie übergehen (Hendricks, Bhatti, Hodge and Chen 2019, Hong et al. 2008, Fan et al. 2019). Die Beteiligung der bulbären Muskulatur wird als prognostisch ungünstig gewertet und

zieht vor allem eine Dysarthrie, Dysphagie, eine Schwäche der Kiefer- und mimischen Muskulatur (Gilhus 2016) sowie in weiterer Ausprägung eine Parese der Hals- und Nackenmuskulatur nach sich. Verbunden mit einer auftretenden axialen Schwäche, äußert sich dies beispielsweise im Bild eines herabhängenden Kopfes („head drop“ Phänomen) (Sih et al. 2017). Muskulär sind vergleichend eher proximale als distale Muskelgruppen beeinträchtigt, klinisch weisen betroffene Patient:innen vorwiegend Probleme beim Treppensteigen oder beim Aufstehen aus dem Sitzen auf. Längere Gehstrecken können somit häufig nicht mehr bewältigt werden und führen zu einem generellen Leistungsabfall (Vinge, Jakobsen and Andersen 2019). Als weitreichend bekannte Komplikation muss, die mit einer Häufigkeit von 20 % auftretende myasthene Krise genannt werden, welche konsekutiv zum Versagen der Atemmuskulatur führt und einen medizinischen Notfall, mit anschließender Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung, nach sich zieht (Wendell and Levine 2011, Juel 2004). Die autoimmun vermittelte Erkrankungsgruppe lässt sich hinsichtlich der zugrundeliegenden Antikörper (Ak), des frühen oder späten Erkrankungsbeginns, des Progressionscharakters, einer assoziierten Thymuspathologie sowie hinsichtlich der überwiegend vorhandenen klinischen Manifestation klassifizieren (Gwathmey and Burns 2015, Jaretzki et al. 2000). Ak gegen Komponenten der muskulären Endplatte liegen der Myasthenia gravis zugrunde. Wenngleich spezifisch nachgewiesene Ak im Zusammenhang mit bestimmten klinischen Manifestationen oder Therapierwirksamkeiten in Verbindung gebracht werden können, korrelieren Ak-Titer nicht zwangsläufig mit der Schwere der Erkrankung. Aussagen über den Behandlungserfolg lassen sich hieraus, bei inadäquater Immuntherapie, dennoch ableiten (Sanders et al. 2014). Etwa bei 85 % der Patient:innen mit einer generalisiert verlaufenden Myasthenie konnten Ak gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) nachgewiesen werden. Anti-AChR-Ak ließen sich ebenfalls bei etwa 30 bis 50 % der Betroffenen, mit einer okulär lokalisierten Myasthenie nachweisen (Grob, Brunner, Namba and Pagala 2008, Lennon 1997, Gilhus 2016). Ak gegen die Muskelspezifische Kinase (MuSK) lassen sich in nur in 7 % der Fälle einer generalisierten Myasthenie nachweisen, gehen jedoch mit einem schlechteren klinischen Outcome einher. Insbesondere lassen sich hiermit häufiger bulbäre Symptome, die Beteiligung der Nackenmuskulatur sowie eine Affektion der Atemmuskulatur assoziieren, welche gehäuft (30 %) mit dem Auftreten einer myasthenen Krise vergesellschaftet sein können (Pasnoor et al. 2010, Guptill, Sanders and Evoli 2011, Bartoccioni et al. 2006).

Seronegative Patient:innen sind mit einer Häufigkeit von 7 % in der Literatur vertreten und manifestieren sich hauptsächlich, in etwa 50 –70 % der Fälle, im Phänotyp der okulären Myasthenie (Fortin, Cestari and Weinberg 2018). Ak gegen low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) lassen sich weniger häufig in der immunologischen Diagnostik finden und variieren zwischen 2 und 27 %, auch die klinische Ausprägung entspricht eher einer milden klinisch – neurologischen Manifestation (Yan, Xing, Xiong and Mei 2018, Zisimopoulou et al. 2014).

1.5.13 Periphere Fazialisparese

Eine Parese der vom VII. Hirnnerven innervierten Gesichtsmuskulatur, auch periphere Fazialisparese genannt, stellt eine wichtige Beeinträchtigung im Leben betroffener Patient:innen dar und kann durch eine multifaktorielle Schädigung des Hirnnerven im intra- oder extrakraniellen Verlauf hervorgerufen werden (Roob, Fazekas and Hartung 1999). Die Ursachen der Nervenläsion sind vielfältig und fußen auf über 50 verschiedenen Ätiologien. Mögliche auslösende Faktoren sind viral oder bakteriell bedingte Infektionen, Tumoren verschiedener Dignität, vaskulären Ursachen, kongenital verursachten Malformationen, autoimmunen Genesen, systemischen Infektionen, granulomatösen Erkrankungen und Traumata, bis zu zerebrovaskulären Ereignissen (Jowett 2018, Owusu, Stewart and Boahene 2018). Obwohl es sich bei der Fazialisparese um eine weniger schwerwiegende Erkrankung handelt, erweisen sich die Auswirkungen auf betroffene Patient:innen beträchtlich und sind neben verhältnismäßig gutem funktionellen Outcome, mehrheitlich in der Lebensqualität sowie in der psychosozialen Beeinträchtigung zu suchen (Gyori et al. 2018, Hotton et al. 2020, Bruins et al. 2021, Walker et al. 2012). Klinisch lässt sich die Paralyse des Gesichtsnervs in einen akuten, einen prolongierten und einen post-paralytischen Verlauf unterteilen. In der akuten Phase kann unter der entsprechenden medikamentösen Behandlung eine Remissionsrate von 83 % erreicht werden (Madhok et al. 2016). Ein prolongierter Verlauf der Erkrankung, kann bei einer ausbleibenden Besserung der Symptomatik nach 12 Monaten angenommen werden. Die post-paralytische Fazialisparese stellt die Folge aus einer fehlerhaften Reinnervation des zuvor geschädigten Nervs dar. Hierbei kann es sowohl zu nicht beeinflussbaren Bewegungsstörungen der Gesichtsmuskulatur, als auch zu Fehlfunktionen des Geschmackssinns, des Tränenflusses oder der Speichelsekretion kommen (Husseman and Mehta 2008, EKSTRAND 1979). Im Zuge der verschiedenen neurologischen Manifestation während der SARS-CoV-2 Pandemie, ließen sich auch

diverse Fälle mit einer aufgetretenen Fazialisparese beobachten. In einer Übersichtsarbeit aus 2022 konnten Khurshid et al. 49 Berichte mit insgesamt 75 Fällen identifizieren (Khurshid et al. 2022). Nur wenige der untersuchten wiesen die Parese als isoliert aufgetretene Entität nach, viel mehr ergaben sich Hinweise auf eine Koinzidenz mit dem Auftreten des GBS und einer folglich beidseitigen Fazialisparese (Gupta, Jawanda, Taneja and Taneja 2021, Carrillo-Larco, Altez-Fernandez, Ravaglia and Vizcarra 2020, Uncini, Vallat and Jacobs 2020). Eine Prädisposition der Erkrankung an sich konnte häufig mit den Komorbiditäten Nikotinabusus, Alkoholabusus, Arterieller Hypertonie, Schlaganfällen, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie in Verbindung gebracht werden (Chang et al. 2016, Chou 1987, Paolino et al. 1985, Karimi-Yazdi et al. 2008). Der mögliche Zusammenhang zwischen SARS-CoV-2 und einer fazialen Parese wird pathophysiologisch, in der hierzu umfassend vorhandenen Literatur, zum einen mit der Expression des ACE2 – Rezeptors, einer direkten Invasion des Virus in das Nervengewebe und einer zellulären Ausbreitung gesehen. Zum anderen wird eine durch die virale Aktivierung des Immunsystems molekulare Mimikry vermutet, die gegen körpereigene Zellbestandteile agiert (Dubé et al. 2018, Sedaghat and Karimi 2020, Bohmwald, Gálvez, Ríos and Kalergis 2018, Cardona et al. 2020, Hoffmann et al. 2020, Paliwal, Garg, Gupta and Tejan 2020). Insgesamt lassen sich aufgrund der heterogenen Datenlage auch zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichend belegbaren Zusammenhänge zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und dem Auftreten einer Fazialisparese herstellen, auch der Nachweis viraler Bestandteile zum Beispiel im Liquor cerebrospinalis blieb bisher aus (Khurshid et al. 2022, Lima et al. 2020).

1.5.14 Guillain-Barré Syndrom

Das GBS ist eine das periphere Nervensystem betreffende autoimmun vermittelte Polyradikuloneuropathie. Ca. 100.000 Neuerkrankungen können pro Jahr weltweit in diesem Zusammenhang registriert werden (Sejvar, Baughman, Wise and Morgan 2011). Die Erkrankung geht typischerweise mit einer meist postinfektiös akut auftretenden progressiven Schwäche, Parästhesien und Schmerzen an den Extremitäten beginnend, einher. (Hughes and Cornblath 2005). Die zugrundeliegende Ursache des GBS ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein zur Aktivierung des Immunsystems führender Trigger, scheint eine molekulare Mimikry hervorzurufen (Willison and Goodyear 2013). Klassischerweise tritt etwa 2 Wochen nach wie auch immer gearteter Aktivierung des Immunsystems eine fortschreitende Schwäche der Extremitäten, einhergehend mit

schmerzhaften Parästhesien auf (Jacobs et al. 1998). Eine mögliche Beteiligung der Hirnnerven, die fakultative Taubheit, eine autonome Dysfunktion, die bulbäre Paralyse oder im Schlimmsten Falle das Versagen der Atemmuskulatur, zählt zu den beobachteten Symptomen (Fokke et al. 2014). Mit dem GBS lassen sich mehrere Erkrankungsbilder des peripheren Nerven assoziieren. Zum einen kann die Symptomatik rein motorisch imponieren, zum anderen zeigt etwa das MFS eine Beteiligung der kranialen Hirnnerven; auch eine rein autonome Störung ist möglich (Newswanger and Warren 2004, Zaem, Siddiqi and Zochodne 2019). Diagnostisch kommt beim GBS neben der klinischen und elektrophysiologischen Untersuchung in der Liquordiagnostik, eine typisch ausgeprägte zytoalbuminäre Dissoziation zur Darstellung (Leonhard et al. 2019). Therapeutisch erfolgt im Sinne der Immunmodulation die Behandlung mit der intravenösen Applikation von Immunglobulinen oder einem invasiven Plasmaaustausch. Zudem sollten schwerwiegende Nebeneffekte, wie die autonome Dysregulation, ebenfalls therapiert werden (van den Berg et al. 2014). Wenngleich das Erkrankungsspektrum der GBS behandelbar ist, kann sich hieraus je nach Schwere die Notwendigkeit eines intensivstationären Aufenthaltes ergeben. Insbesondere autonome Entgleisungen oder die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung sind möglich (Shahrizaila, Lehmann and Kuwabara 2021, Guilmot et al. 2020). Nach durchgemachter Erkrankung verbleiben bei etwa 19 % der Patient:innen bleibende neurologische Defizite. Etwa 5 % der Patient:innen erliegen den Folgen der Erkrankung (van Doorn 2013).

1.5.15 Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie

Die chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine fehlgeleitete immunvermittelte Wirtsantwort gegen das körpereigene periphere Nervensystem des Menschen (Rodríguez et al. 2019). Das Auftreten der Erkrankung ist regional unterschiedlich und unter anderem abhängig von Umwelt- oder genetischen Faktoren sowie von der Qualität der medizinischen Versorgung und diagnostischen Kriterien. Die Anzahl weltweit erkrankter Patient:innen variiert aus eben genannten Gründen stark und ist zwischen 0,8 bis 8,9/ 100.000 Einwohnenden zu beziffern (Lefter, Hardiman and Ryan 2017, Laughlin et al. 2009, Hafsteinsdottir and Olafsson 2016, Chiò et al. 2007, Kusumi, Nakashima, Nakayama and Takahashi 1995, Mahdi-Rogers, Al-Chalabi and Hughes 2008, Mygland and Monstad 2001, Lehmann, Burke and Kuwabara 2019). Die autoimmun vermittelte Erkrankung wurde 1958 durch JH Austin als Corticosteroid-responsive Polyneuropathie erstmalig aufgeführt und seitdem zunehmend

weiter erforscht (Austin 1958). In der gängigen Literatur zum Thema, werden die CIDP und das GBS als chronisch und akute Verlaufsform mit ähnlichen Pathomechanismen beschrieben, weshalb in einigen Hauptmerkmalen Ähnlichkeiten bestehen (Meléndez-Vásquez et al. 1997, Mori et al. 2002). Weiterhin wird ein koinzidenzielles Auftreten mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Rheumatoide Arthritis, dem Systemischen Lupus Erythematoses und dem Sjögren Syndrom postuliert (Sattar et al. 1990, Gourraud, Harbo, Hauser and Baranzini 2012, Tola et al. 1994, Scherak, Kolarz and Mayr 1978, Chused et al. 1977). Charakteristisch für die Erkrankung der peripheren Nerven ist eine überwiegend chronische oder schrittweise fortschreitende Parästhesie, eine Schwäche der betroffenen Extremitäten, eine Areflexie, neuropathische Schmerzen sowie ein Verlust sensibler Nervenqualitäten. Seltener kann es zu einer Beteiligung von Hirnnerven und zur Affektion autonomer Nervenfasern kommen (Lewis 2017). Zudem erscheint die Manifestation häufiger symmetrisch an den Extremitäten. In der Literatur wird ein chronisches oder schrittweises Fortschreiten der eben beschriebenen Symptomatik über einen Zeitraum von > 8 Wochen, nebst klaren diagnostischen Merkmalen beschrieben (Allen and Lewis 2015). Eine CIDP lässt sich in unterschiedliche Formen unterteilen und kann ihrer typischen Form nach als sensomotorisch distal und proximal lokalisiert auftreten. In den weiteren CIDP-Varianten kann klinisch eine rein motorische, multifokale, fokale, rein sensorische oder isoliert distale Symptomatik zur Ausprägung kommen. Schnittmengen des Krankheitsbildes bestehen mit dem GBS, Monoklonalen Gammopathien, einer Autoimmunen Nodopathie/Paranodopathie sowie einer Chronic immune sensory polyradiculopathy (Lewis, van Doorn and Sommer 2022). Weitere Charaktereigenschaften werden im Ansprechen der Erkrankungsprogression auf immunmodulierende Medikamente, insbesondere auf Kortikosteroide oder systemisch zu verabreichende Immunglobuline gesehen (Nobile-Orazio et al. 2015, Eftimov et al. 2012). Pathophysiologisch ist der genaue Mechanismus der Krankheit nicht in allen Einzelheiten verstanden. Die irregulären Aktivitäten des Abwehrsystems betreffen sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem. Die der CIDP eigene demyelinisierende Komponente wird größtenteils durch eine von Makrophagen eingeleitete Phagozytose des Myelins hervorgerufen. Myelin stellt den Hauptbestandteil der Myelinscheiden peripherer Nerven dar und gilt als wichtiger Pathomechanismus (Koike et al. 2018). In weiteren pathologischen Untersuchungen ließ sich diese Ursache jedoch nur teilweise bei den CIDP diagnostizierten Proband:innen nachweisen (Vital et al. 2000). Aufgrund der

vielseitigen klinischen Ausprägung der chronisch inflammatorischen Erkrankung, werden die zugrundeliegenden Pathomechanismen zunehmend als sehr heterogen verstanden (Koike, Katsuno and Sobue 2018). Die Entdeckung von Ig - Autoantikörper vermittelten Pathomechanismen in einigen Subgruppen der CIDP wird weiter erforscht, hierbei liegt das Augenmerk auf nodalen und paranodalen Regionen des Myelinscheiden-ummantelten peripheren Nerven. Nodo- und Paranodopathien unterscheiden sich sowohl klinisch als auch therapeutisch von klassischen CIDP-Varianten (Querol et al. 2015). Ebenso ist die Zusammenwirkung des nervalen Gewebes mit dem Komplementsystem sowie die hierbei nicht nachgewiesene Verbindung mit Autoantikörpern Gegenstand weiterer Forschungsanstrengungen (Querol et al. 2022). Andere Hypothesen berücksichtigen die Makrophagen als Hauptakteur an sich, hierbei spielt unter anderem die durch proinflammatorische Zytokine verursachte Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle, ebenfalls sollen durch Makrophagen selbst sezernierte Proteasen das Myelin des peripheren Nerven angreifen (Said and Hontebeyrie-Joskowicz 1992, Kiefer, Kieseier, Stoll and Hartung 2001).

1.5.16 Diabetische Polyneuropathie

Diabetes mellitus ist eine auf vielen Ebenen die Gesundheit schädigende Erkrankung, welche innerhalb der letzten Jahrzehnte in der Prävalenz deutlich gestiegen ist und eine ernst zu nehmende Herausforderung für die globalen Gesundheitssysteme darstellt (Paul Zimmet 2001). Die mit der Krankheit einhergehenden makro- und mikrovaskulär bedingten Schädigungen des Körpers umfassen sowohl Schlaganfälle, periphere Gefäßkrankheiten und koronare Herzerkrankungen als auch diabetesbedingte Schädigungen der Augen, der Niere, der Zähne, der Immunabwehr sowie des peripheren Nervensystems (Fowler 2008, Papatheodorou et al. 2018). Die International Diabetes Federation schätzte die Prävalenz der Erkrankung 2021 auf 537 Millionen Menschen weltweit und sagte einen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit auf 643 Millionen Menschen im Jahr 2030 sowie 783 Millionen Personen im Jahr 2045 voraus (Edward J Boyko 2021). Neben einer klinisch manifesten Erkrankung an Diabetes mellitus, bleibt zudem die subklinische Manifestation zu erwähnen, an welcher allein in den bevölkerungsreichsten Ländern der Erde, China, Indien und die Vereinigten Staaten 606 Millionen Betroffene geschätzt werden (Feldman et al. 2019). Die häufigsten Komplikationen der beschriebenen Erkrankung werden durch eine Affektion des peripheren und autonomen Nervensystems hervorgerufen und durch eine diffuse und/oder fokale Schädigung am

Nervensystem verursacht. Circa die Hälfte aller an Diabetes mellitus erkrankten Patient:innen, sind hiervon betroffen (Callaghan, Price, Chen and Feldman 2015). Als wohl typischstes Symptom der diabetischen Neuropathie, gilt die chronisch voranschreitende symmetrische und längenabhängige sensomotorische Polyneuropathie. Die hierbei auftretenden sensiblen Defizite werden in der Literatur häufig als strumpf- und handschuhförmig beschrieben (Vinik 2010, Iqbal et al. 2018). Als gleichermaßen häufig mit der Sensibilitätsstörung einhergehend, sollte der neuropathische Schmerz genannt werden. Dieser ist durch Schmerz verursacht, welcher im Rahmen einer Schädigung des somatosensorischen Nervensystems auftritt und in etwa die Hälfte der Patient:innen mit diabetischer Neuropathie betrifft (Abbott et al. 2011). Während das phasenweise, vorwiegend nächtliche oder permanente Auftreten von Schmerzen verschiedensten Charakters als „positive“, also hinzukommende Symptome beschrieben werden können (Hébert, Veluchamy, Torrance and Smith 2017), lässt sich der Verlust von sensiblen Qualitäten, Taubheit und die hieraus resultierende Gangunsicherheit als eher „negative“ Symptomatik oder negative Beschwerden zusammenfassen (Kaku, Vinik and Simpson 2015). Neben den erwähnten überwiegend sensiblen nervalen Ausfallerscheinungen, können je nach Ausprägung der diabetischen Neuropathie motorische Nervenfasern negativ beeinflusst werden und zu einer konsekutiven Parese führen (Llewelyn 2003). Insgesamt können aus den sensiblen und motorischen Defiziten Fehlstellungen der Füße, Weichteilschäden der Haut und ggf. aufsteigende Infektionen resultieren (Papatheodorou et al. 2018, Jeffcoate 2015). Neben sensiblen und motorischen Qualitäten, kommt es unter der Erkrankung auch zu einer Dysfunktion autonomer Nerven, welche unter anderem das Herz-Kreislauf-System, den Gastrointestinaltrakt, wie auch die Miktion, Defäkation und die Sexualfunktion der Betroffenen stören kann. Eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Personen ist hierbei beschrieben. Aus der Dysfunktion ergeben sich im Folgenden zum Beispiel Herz-Rhythmusstörungen, Verdauungsstörungen, Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion oder Impotenz (Tesfaye et al. 2010).

1.5.17 Auswirkung von Medikamenten gegen NMEs bei SARS-CoV-2 Infektion

Hinsichtlich einer medikamentösen Behandlung neuromuskulär erkrankter Patient:innen gilt es zwei Unterteilungen vorzunehmen. Zum einen sollte die Kohorte des Personenkreises mit gegen die NMEs angewandte Medikamente betrachtet werden (Krankheitsmodulierende Therapie, Disease modifying therapie, DMT), zum anderen

ergibt sich gleichermaßen die Notwendigkeit, das Augenmerk auf verwendete Medikamente gegen die SARS-CoV-2 Infektion zu richten. Krankheitsmodifizierende Medikamente wie z. B. die Enzyersatztherapie (ERT), oder die Therapie mit antisense Oligonucleotiden (ASO) bei etwa Duchenne Muskeldystrophie oder Spinaler Muskelatrophie sowie einer Behandlung bei Transthyretin-Amyloidose (aTTR) mit ASO (Sechi et al. 2020). Problematisch scheint hier die Verabreichung der Medikamente und das dafür benötigte klinische Setting zu sein. Zudem konnte bis dato kein direkter Zusammenhang zwischen einer DMT und der viralen Infektion nachgewiesen werden. In schwer ausgeprägten SARS-CoV-2 Erkrankungsphasen lassen sich keine Empfehlungen ableiten (Guidon and Amato 2020). Bezüglich der Behandlung einer Myasthenia gravis lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls keine Kontraindikationen gegen die Therapie mit Immunglobulinen, Plasmapherese, oder Fc-Rezeptor Antagonisten eruieren (Gable and Guptill 2019). Im Sinne dieser Entwicklung besteht der allgemeine Konsens darin, dass ambulante Patient:innen mit NMEs die eingesetzten Medikamente ohne Unterbrechung weiter einnehmen sollten, nur in Ausnahmefällen sollten insbesondere Immunzell-depletierende Medikamente zeitlich verzögert eingenommen werden (Loarce-Martos et al. 2020, Schulze-Koops et al. 2020). Gegenteilig der angenommenen negativen Auswirkungen einer DMT ergeben sich aus wissenschaftlichen Arbeiten ebenso Hinweise darauf, dass verwendete immunmodulierende Therapien gegen NMEs auch Vorteile in der Anwendung gegen SARS-CoV-2 zeigen können (Shah et al. 2020, Prompetchara, Ketloy and Palaga 2020).

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkungen einer aufgetretenen SARS-CoV-2 Infektion bei neuromuskulär erkrankten Patient:innen auf verschiedenen Ebenen zu erfassen, aufzubereiten und zu untersuchen. Insbesondere sollen hierbei die Fragen von Interesse sein, inwiefern sich die o.g. Infektion, abweichend vom sonstigen Krankheitsverlauf bei nicht vorbelasteten Patient:innen, auf die Klientel der Patient:innen-Gruppe mit NME auswirkt. Vor dem Hintergrund, dass chronisch Erkrankte zwar generell als Risikogruppe klassifiziert wurden, über die NMEs aufgrund geringer Prävalenzen jedoch nur unzureichend belastbare Aussagen getätigt werden können, erfolgte die Implementierung dieses Registers. Andererseits soll die Erhebung zeigen, ob SARS-CoV-2 als Grund für das neue Auftreten von NME gesehen werden kann. Nach abgeschlossener Datenerhebung und statistischer Auswertung sollen, wenn

möglich weitere Fragestellungen überprüft werden. Lassen sich beispielsweise Auswirkungen auf die Schwere der vorliegenden NME oder aber im Umkehrschluss Effekte auf den Krankheitsverlauf der Coronaerkrankung an sich, bei Vorhandensein einer NME, ableiten. NME werden regelmäßig medikamentös mit beispielsweise Immunsuppressiva therapiert. Ein weiteres Ziel ist zu untersuchen, ob derartige Therapieverfahren Auswirkungen auf den Verlauf der COVID-19 Erkrankung haben und wenn ja, welche Auswirkungen gelten hierbei als statistisch signifikant? Mit SARS-CoV-2 infizierte NME-Patient:innen erhalten häufig eine medikamentöse Therapie gegen die Vorliegende Infektion, beeinflusst die COVID-spezifische Therapie die NME und wenn ja auf welche Art und Weise? Ferner sollen, soweit die Datenqualität dies zulässt, NME-bedingte Einschränkungen im Alltag vor und nach stattgehabter Infektion durch SARS-CoV-2 miteinander verglichen und statistisch aufbereitet werden. Des Weiteren soll evaluiert werden, ob Patient:innen mit NME vermehrt einen schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung erleiden oder ob sich dies nur bei bestimmten NME-Diagnosen zeigt. Da die betroffene Personengruppe häufig auf interdisziplinäre medizinische Versorgungsangebote angewiesen ist, kann eine Störung der medizinischen Versorgungsstruktur als unvorteilhaft angenommen werden. Dies kann sich sowohl auf die Inanspruchnahme der medizinischen Versorgungsstruktur im ambulanten oder stationären Sektor, auf die Inzidenz der COVID-19 Erkrankung an sich, als auch auf die sich hieraus ergebenden Folgen im funktionellen Outcome und der Lebensqualität auswirken und stellt sowohl Behandler:innen als auch Patient:innen und deren Angehörige vor neue Herausforderungen.

Insbesondere der Erkrankungsverlauf, die Schwere der Erkrankung, NME-spezifische Medikamente, eine COVID-19 bedingte Therapie, das Outcome und die sich hieraus ergebenden Einschränkungen, nach einer durchlaufenen SARS-CoV-2 Infektion, sollen Gegenstand der weiteren Abhandlung sein und den Fokus auf eine in der Pandemie unterrepräsentierte Gruppe lenken.

2 Patient:innen und Methoden

2.1 Methodik

Anfang des Jahres 2021 wurde das auf einer Online-Datenbank basierende Register Covid19-nme.com in Betrieb genommen. Dem voraus ging eine ähnlich konzipierte Datenbank mit dazugehöriger Registerfunktion, welche dem Zweck der Erfassung rheumatologisch erkrankter Patient:innen in Zusammenhang mit einer COVID-19 Infektion dienen sollte. Der Grundaufbau des rheumatologischen Registers wurde zunächst am 18.03.2020 durch eine Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) vorgenommen. Zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehörten zunächst Rheumatolog:innen, Epidemiolog:innen sowie Informatiker:innen. Um dem gängigen wissenschaftlichen Standard gerecht zu werden, wurde die Kooperation um die Fachdisziplinen Biostatistik und Datenschutz ergänzt (Hasseli et al. 2020). Der hieraus hervorgegangene Fragenkatalog und dessen informationstechnologische Einbettung konnte zur damaligen Zeit am 30. März 2020 abgeschlossen und anschließend der Zielgruppe unter der Internetadresse <https://www.covid19-rheuma.de> zur Verfügung gestellt werden.

2.1.1 Register Covid19-NME

Von 2021 bis heute ist das Register Covid-19 NME unter der Internetadresse <https://www.covid19-nme.com> zugänglich und steht u. a. für die Eingabe von Patient:innen-Informationen, für registrierte Ärzt:innen im deutschsprachigen Raum zur Verfügung. Um eine größtmögliche Resonanz bei den Kolleg:innen der neuromuskulären Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu erreichen, wurde parallel zur Inbetriebnahme des Registers durch die Arbeitsgruppe Covid-19 NME mit den verschiedenen Neuromuskulären Zentren (NMZ) Verbindung aufgenommen. Die Kontaktaufnahme erfolgte via E-Mail, telefonisch und in Form von versendeten Informationsmaterialien an diverse NMZ, neurologische Abteilungen und Fachgesellschaften, wie z. B. der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM). Zudem erfolgte die Publikation und Distribution über den Muskelreport, das Sprachrohr der DGM, im Dezember 2021. Der Zugang für die entsprechende Zielgruppe lieferte den Anwender:innen die Möglichkeit, Eingaben als ärztliches Personal vorzunehmen.

Weitere Umfragemöglichkeiten wurden für Patient:innen in Form einer Impfumfrage und psychosozialen Umfrage bereitgestellt, diese finden jedoch in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Abbildung 1 Screenshot Webseite Auswahlmöglichkeit versch. Zielgruppen

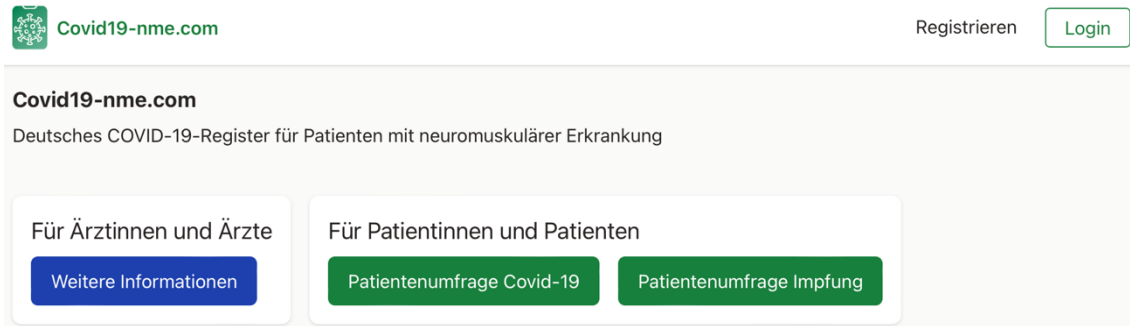
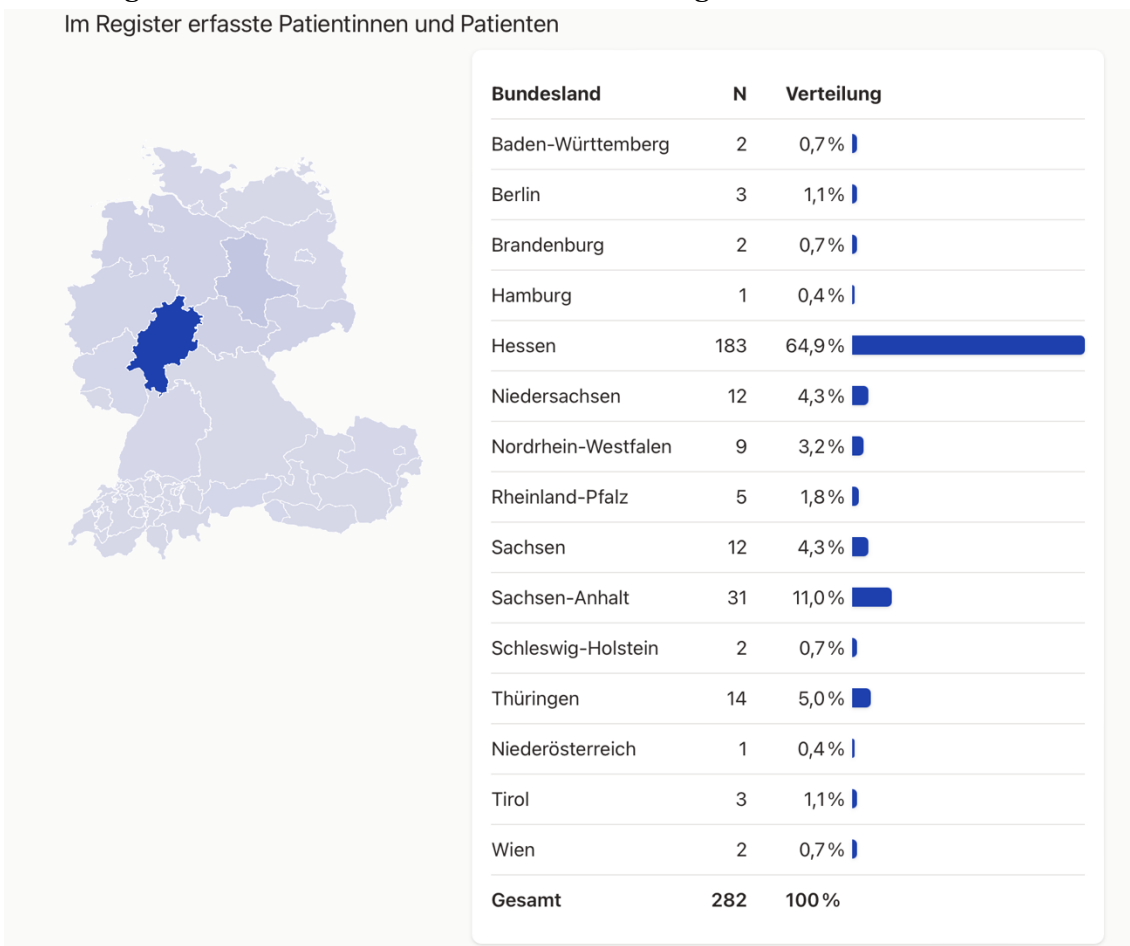


Abbildung 2 Screenshot Webseite Übersichtsseite Register



2.1.2 Ablauf der strukturierten Datenerfassung

Nach durchlaufener Registrierung und Authentifizierung der jeweiligen Nutzer:innen konnte die Datenerfassung für eingeloggte Behandler:innen durchgeführt werden. Neben wenigen Informationen den/die Benutzer:in selbst betreffend, wurde die Festlegung der

Rolle (Behandler:in oder Patient:in) erfragt und der Vorgang dementsprechend fortgesetzt.

Abbildung 3 *Registrierungsfenster, Angabe persönlicher Daten*

Persönliche Angaben

Name

Es ist schön zu wissen, wer uns unterstützt.

Ort

Die Ortsangabe ist freiwillig und dient der Statistik.

Bundesland/Kanton

Die Angabe ist freiwillig und dient der Statistik.

Abbildung 4 Registrierungsformular, weitere Informationen

Zugangsdaten

Ihre Rolle

Ärztin oder Arzt

Patientin oder Patient

E-Mail

mail@example.de

E-Mail-Adresse benötigen Sie, um sich einloggen zu können. Bei Fragen zum Register kontaktieren wir Sie.

Passwort

Min. 8 Zeichen

Bitte wählen Sie ein möglichst komplexes Passwort.

Passwort bestätigen

Passwort-Wiederholung

Bitte wiederholen Sie das Passwort, um Fehler bei Eingabe auszuschließen.

[Bereits registriert?](#)

Registrieren

im Anschluss an die Registrierung bestand bei Bedarf weiterhin die Möglichkeit auf die eigenen hochgeladenen Daten zuzugreifen und diese im Bedarfsfall noch mal zu editieren. Zudem lieferte die Benutzeroberfläche einen Überblick über die Anzahl der bereits eingegebenen Patient:innen.

Abbildung 5 Webseite Wahlmöglichkeit nach registriertem Log-in

Willkommen zurück!

Sie haben bereits 185 Patienten erfasst.

[Patienten anzeigen](#) [+ Patienten hinzufügen](#)

Unmittelbar zum Beginn der Dateneingabe erfolgte zwecks Identifizierung des neu begonnenen Datensatzes zunächst die Vergabe einer anonymen Identifikationsnummer welche es nur der eingebenden Person ermöglichte, bereits übertragene Daten zu editieren und mit den lediglich lokal vorliegenden Patient:inneninformationen zu korrelieren.

Abbildung 6 Eintragungen in die Datenbank, Anonymer Identifikator

Neuer Patient

1 Informationen zum Patienten 2 Neuromuskuläre Erkrankung 3 SARS-Cov-2-Infektion

Informationen zum Patienten

Ansprechpartner Worm, André
andre.worm@neuro.med.uni-giessen.de
Gießen

Anonymer Identifikator Anonymer Identifikator, z.B. RV-912

Bitte nutzen Sie nur einen für Sie bekannten Identifikator, der keine Rückschlüsse auf einen Patienten ermöglicht. Damit können Sie künftig den Datensatz korrigieren. Bitte notieren Sie diesen lokal (z.B. in der Patientenakte/EDV-System). Aus Datenschutzgründen nutzen Sie bitte kein Geburtsdatum oder Initialen, sondern z.B. eine fortlaufende Nummer.

Nachfolgend konnte dann mit der Patient:innen - bezogenen Eingabe begonnen und die entsprechend abgefragten Items ausgefüllt werden.

2.1.3 Datenbank und Items des Registers

Die aufgesetzte Datenbank basiert auf der Programmiersprache SQL und wurde zum Zweck einer umfassenden Datenerhebung rund um die NME sowie zum Erfassen von Veränderungen des Gesundheitszustandes, infolge einer durchlaufenen Infektion mit SARS-CoV-2 erstellt. Außerdem wurden epidemiologische Daten wie Alter, Geschlecht, Bundesland, Gewicht, Körpergröße und neuromuskuläre Diagnose der Proband:innen implementiert. Ferner erfolgte die Erfassung von Konsumgewohnheiten, insbesondere von Noxen wie Alkohol, Tabak oder Drogen. Die Identifizierung der Art der ärztlichen Vorstellung z. B. in der Notaufnahme, die Durchführung einer stationären Behandlung, die Notwendigkeit einer Beatmung mit einem nicht-invasiven oder invasiven Beatmungsmodus sowie die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wurde im Weiteren ebenfalls erfragt. Wie im Vorfeld erwähnt, unterlagen die eingesetzten Informationen bereits während der Eingabe einer Plausibilitätsprüfung und wurden durch entsprechende Benutzer:innen nach einem vorgegebenen Ablaufschema durchgeführt. Zum besseren Verständnis des Prozesses der

Datenerfassung sollen die folgenden Abbildungen sowie das skizzierte Ablaufschema dienen.

Abbildung 7 Eingabefeld bei Datenerfassung

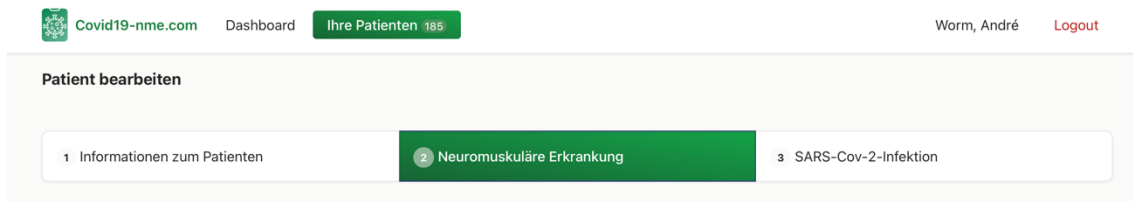
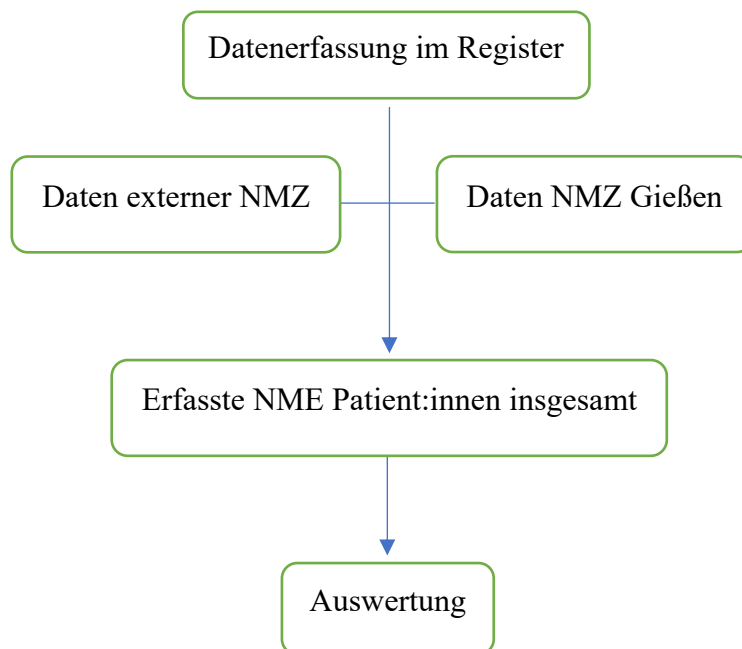
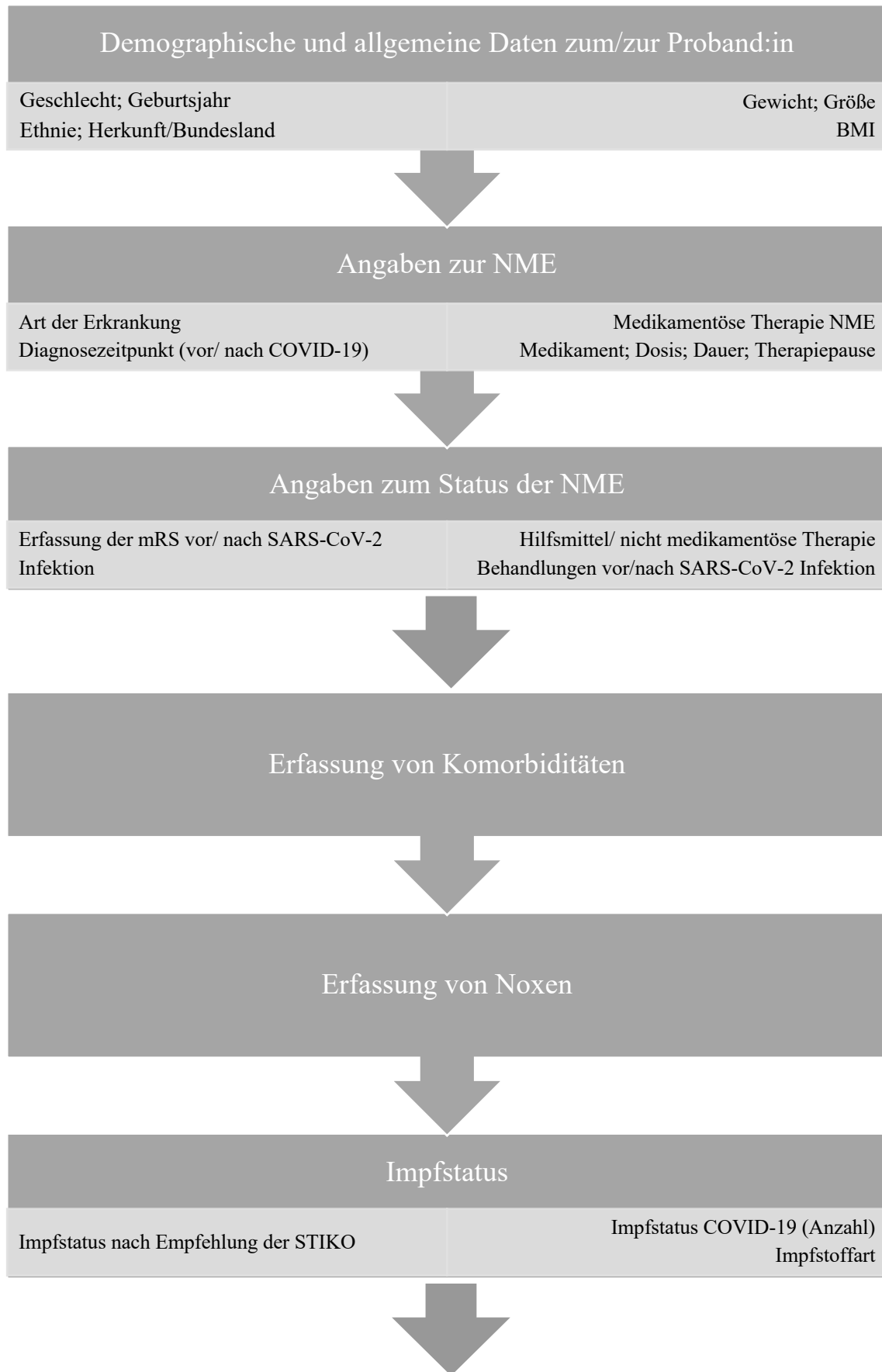


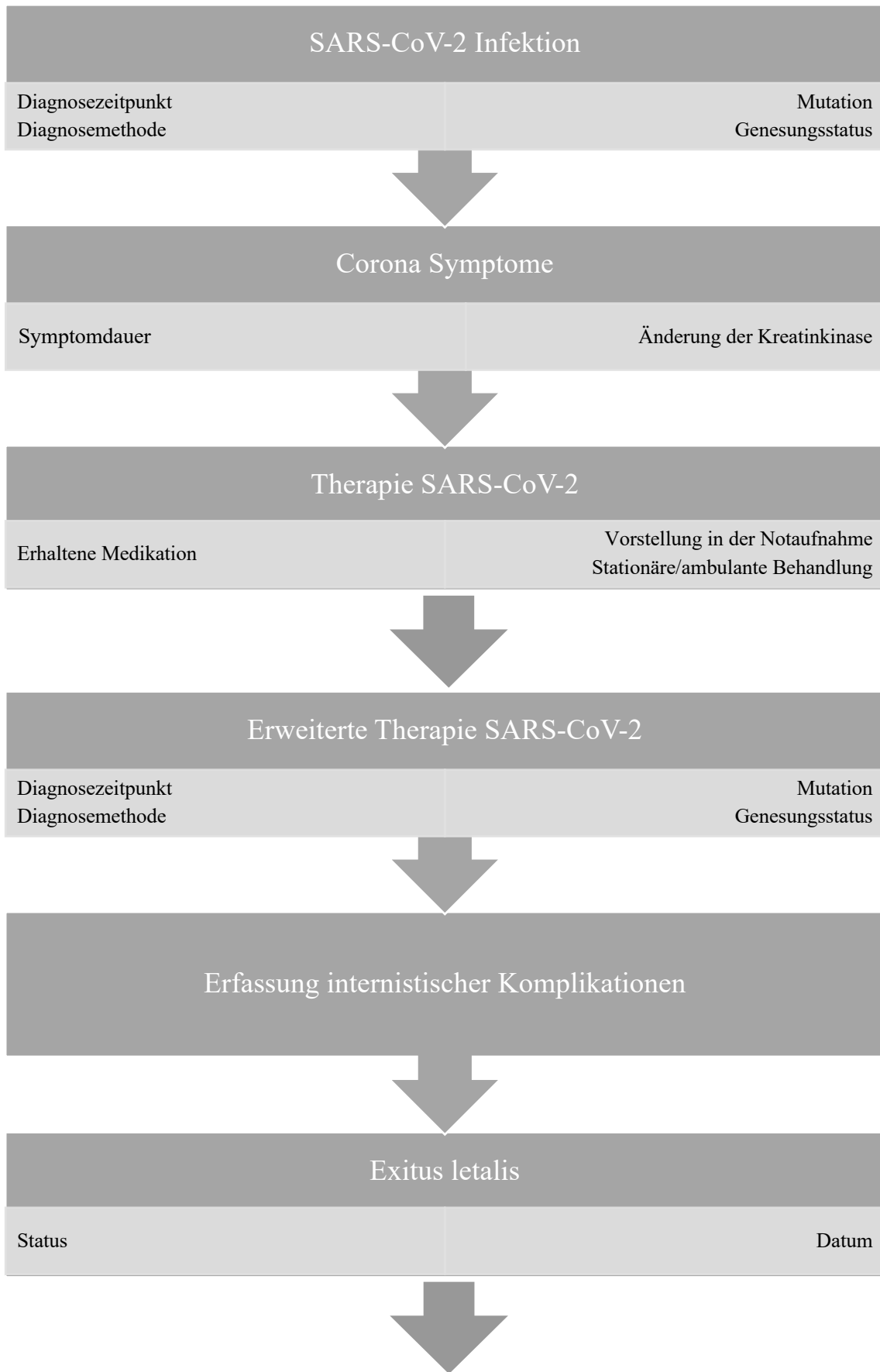
Abbildung 8 Datenakquise

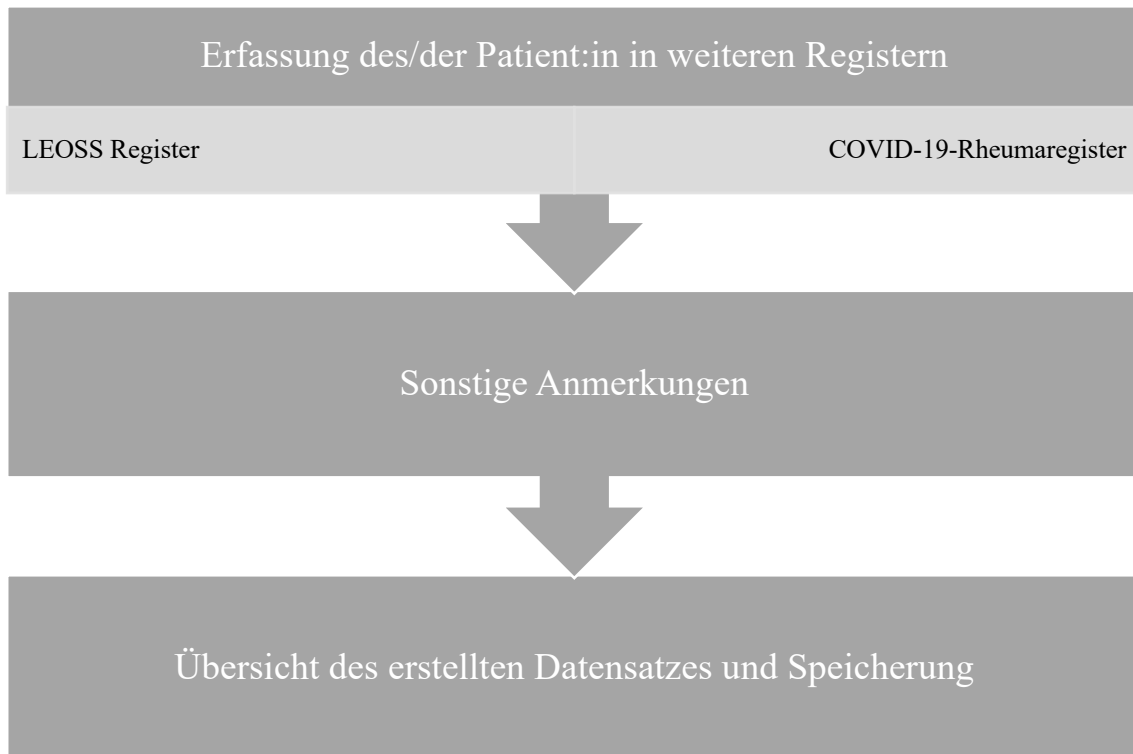


Den Nutzer:innen der Eingabemaske auf der Webseite standen umfassende Möglichkeiten zur Dateneingabe zur Verfügung. Der Ablauf erfolgte strukturiert nach Schema und baute aufeinander auf. Je nach Informationsbedarf der Teilbereiche, standen diverse Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung. Eine Übersicht der verschiedenen erfassten Items und die sich dahinter befindenden Unterkategorien, werden mit folgendem Modell skizziert.

Abbildung 9 Ablauf der Dateneingabe





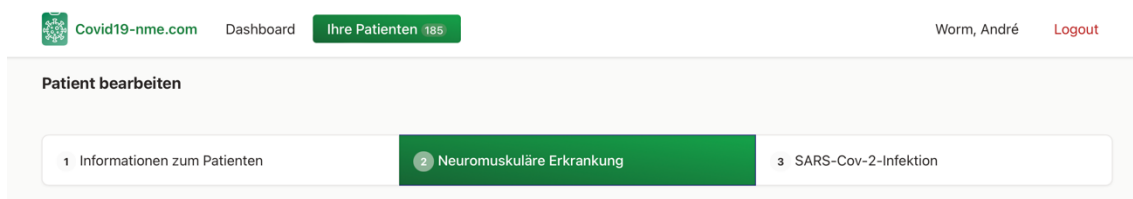


*Body Mass Index (BMI), Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infectet patients (LEOSS)

2.2 Patient:innen im Register

Nun erfolgte die detaillierte Eingabe der Daten in den drei eigens hierfür zur Verfügung gestellten Teilbereichen.

Abbildung 10 die 3 Sektionen der Dateneingabe



2.2.1 Demografische Items

Begonnen wurde mit der Erfassung allgemeiner demografischer Informationen, die Patient:innen betreffend. Eine Übersicht liefert die folgende Tabelle.

Table 1 Items demografische Daten

Item	Wert
Geschlecht	m/w/d
Geburtsjahr	Jahr
Alter	errechnet
Gewicht	kg
Körpergröße	cm
Body-Mass-Index	kg/m ²
Bundesland	Baden-Württemberg; Bayern; Berlin; Brandenburg; Bremen; Hamburg; Hessen; Mecklenburg-Vorpommern; Niedersachsen; Nordrhein-Westfalen; Rheinland-Pfalz; Schleswig-Holstein; Saarland; Sachsen; Sachsen-Anhalt; Thüringen; Burgenland; Kärnten; Niederösterreich; Oberösterreich; Salzburg; Steiermark; Tirol; Vorarlberg; Wien; Zürich; Bern; Luzern; Uri; Schwyz; Obwalden; Nidwalden; Glarus; Zug; Freiburg; Solothurn; Basel-Stadt; Basel-Land; Schaffhausen; Appenzell Ausserrhoden; Appenzell Innerrhoden; St. Gallen; Graubünden; Aargau; Thurgau; Tessin; Waadt; Wallis; Neuenburg; Genf; Jura
Ethnie	kaukasisch; asiatisch; afroamerikanisch; andere

Als Beispiel der grafischen Umsetzung auf der Webseite dient die unten aufgeführte Grafik, in welcher allgemeine Informationen zu den jeweiligen Proband:innen erfasst werden konnten. Zur Erleichterung der Eingabe wurden hilfestellend Beispieleingaben (in Hellgrau unterlegt), zur Verfügung gestellt.

Abbildung 11 Beispiel Datenerfassung, demografische Angaben

Geschlecht Weiblich Männlich Divers

Geburtsjahr

Gewicht kg
 oder:
 Gewicht unbekannt

Größe cm
 oder:
 Größe unbekannt

2.2.2 Angaben zur NME

Nach Erfassung der allgemeinen Informationen wurden im Weiteren Items hinsichtlich der zum Einschluss führenden NME erfragt. Tabelle 2 liefert eine Übersicht, welche NMEs in das Register aufgenommen werden konnten.

Tabelle 2 Items Eingeschlossene NMEs

Eingeschlossene NMEs	
Motoneuronenerkrankungen	
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	
Spinale Muskelatrophie (SMA)	
	Typ I/II/III/IV
Neuropathien	
Guillain-Barré-Syndrom	
Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	
Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Skin changes (POEMS-Syndrome)	
Paraproteinämische Neuropathie	
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	
Idiopathische Polyneuropathie	
Hereditäre Neuropathien	
Charcot-Marie-Tooth (CMT)	
Amyloidneuropathie	

Hereditäre transthyretin Amyloidose (hATTR)

AL-Amyloidose (AL)

Autonome Neuropathie

Myositiden

Dermatomyositis

Polymyositis (PM)

Einschlusskörperchenmyositis (sIBM)

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

Mischkollagenosen, (Overlapmyositis)

Anti-Synthetase-Syndrome (ASS)

Myasthenia gravis

Generalisiert, Okulär

Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS)

Kongenitale Myasthenie-Syndrome

Fetales Acetylcholin-Rezeptor-Inaktivierungssyndrom
(FARIS)

Muskeldystrophien

Dystrophinopathie (Typ Duchenne, Typ Becker)

Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)

Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD)

Myotone Erkrankungen und periodische Lähmungen

Curschmann-Steinert (DM1)

Proxymale myotonische Myopathie (PROMM, DM2)

Myofibrilläre Myopathie

Metabolische Myopathien

M. Pompe, McArdle-Erkrankung

Fettsäureoxidationsdefekte/Lipidmyopathien

Kongenitale Muskeldystrophien

Kongenitale Myopathien

Mitochondriale Erkrankungen

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO),

Kearns-Sayre-Syndrom

Andere genetische neuromuskuläre oder neurologische Erkrankungen

Die Umsetzung in die grafische Benutzeroberfläche zeigt unten aufgeführte Grafik, nach Anwählen einer NME mittels setzen des Hakens, war es in einigen Fällen zusätzlich möglich im Anschluss eine NME Subgruppe zu identifizieren und auszuwählen.

Abbildung 12 Datenerfassung Auswahlmöglichkeiten NME

Erkrankung	Erkrankungen peripherer Nerven
	<input checked="" type="checkbox"/> Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
	<input type="checkbox"/> Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
	<input type="checkbox"/> POEMS-Syndrom
	<input type="checkbox"/> Paraproteinämische Neuropathie
	<input type="checkbox"/> Multifokale motorische Neuropathie (MNP)
	<input type="checkbox"/> Hereditäre Neuropathien
	<input type="checkbox"/> Amyloidneuropathie
	<input type="checkbox"/> Autonome Neuropathie
	<input type="checkbox"/> Idiopathische Polyneuropathie
	<input type="checkbox"/> Critical illness Neuropathy (CIN)
	Übertragungsstörungen an der neuromuskulären Endplatte
	<input type="checkbox"/> Myasthenia gravis (MG)
	<input type="checkbox"/> Lambert-Eaton-Syndrom
	<input type="checkbox"/> Kongenitale Myasthenie-Syndrome
	<input type="checkbox"/> FARIS (Fetales Acetylcholin-Rezeptor-Inaktivierungssyndrom)
	Motoneuron-Erkrankungen
	<input type="checkbox"/> ALS
	<input type="checkbox"/> SMA (z.B. Typ I-IV)
	<input type="checkbox"/> LMND
	Muskelerkrankungen
	<input type="checkbox"/> Myositis
	<input type="checkbox"/> Muskeldystrophie
	<input type="checkbox"/> Dystrophinopathie
	<input type="checkbox"/> Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)
	<input type="checkbox"/> Gliedergürtelmuskeldystrophie
	<input type="checkbox"/> Myotone Dystrophie
	<input type="checkbox"/> Myotone Erkrankungen und periodische Lähmungen
	<input type="checkbox"/> Myofibrilläre Myopathie
	<input type="checkbox"/> Metabolische Myopathien
	<input type="checkbox"/> Mitochondriale Erkrankungen
	<input type="checkbox"/> Kongenitale Muskeldystrophien
	<input type="checkbox"/> Kongenitale Myopathien
	<input type="checkbox"/> Critical illness Myopathy
	Andere Erkrankung
	<input type="checkbox"/> Andere genetische neuromuskuläre Erkrankung

Eine weitere Auswahlmöglichkeit adressierte die Frage, ob die Diagnose NME bereits vor der Coronainfektion bestand oder ob diese mit der nachgewiesenen COVID-19 Infektion zusammen auftrat.

Tabelle 3 Zeitpunkt Diagnosestellung NME

Bestand die Diagnose bereits vor der SARS-CoV-Infektion oder wurde die Diagnose im Rahmen der Infektion gestellt?	Zuvor; im Rahmen; unbekannt
---	-----------------------------

2.2.3 Items Medikamente NME

Die verwendeten Medikamente zur Behandlung der vorhandenen NME konnten mit den nachstehenden Eingabemöglichkeiten durchgeführt werden.

Tabelle 4 Items Medikamente NME

Medikament Name	Dosis	Einnahmedauer	Therapiepause
-----------------	-------	---------------	---------------

Ein Beispiel für die hierzu bereitgestellte grafische Benutzeroberfläche liefert Abbildung 14.

Abbildung 13 Datenerfassung Auswahlmöglichkeiten Medikamente NME

Diagnose-Zeitpunkt

Bestand die Diagnose bereits vor der SARS-CoV-Infektion oder wurde die Diagnose im Rahmen der Infektion gestellt?

Diagnose bestand bereits zuvor
 Diagnose wurde im Rahmen der Infektion gestellt
 Unbekannt

Aktuelle Medikation

Kortikosteroide:

Kortikosteroide

Dosis:

Einnahmedauer: Wochen Monate Jahre

oder:

Einnahmedauer unbekannt

Therapie-Pause

Wurde die medikamentöse Therapie mit **Kortikosteroide** während der COVID-19-Infektion pausiert?

Nein Pausiert Reduziert Unbekannt

Konventionelle Basismedikamente

Azathioprin
 Methotrexat

Dosis:

Einnahmedauer: Wochen Monate Jahre

oder:

Einnahmedauer unbekannt

Therapie-Pause

Wurde die medikamentöse Therapie mit **Methotrexat** während der COVID-19-Infektion pausiert?

Nein Pausiert Reduziert Unbekannt

Die in der o.g. Tabelle aufgeführten Wirkstoffe umfassten eine an die Klientel NME angepasste Auswahl der unten aufgeführten Medikamenten – Gruppen.

Abbildung 14 Medikamentöse Therapie NME

- Kortikosteroide
- Ciclosporin A
- Mycophenolat-Mofetil
- Etanercept
- Immunglobuline
- Tafamidis
- Spinraza
- Patiseran
- Azathioprin
- Leflunomid
- Rituximab
- Plasmapherese
- Enzymersatztherapie
- Zolgensma
- Inotersen
- Methotrexat
- Tacrolimus
- Infliximab
- Eculizumab
- Immunabsorption
- Cyclophosphamid
- Risdiplam
- Andere

Hierbei handelt es sich um das gesamte Spektrum Immunsystem- und gen modulierender wie auch Enzym ersetzender Medikamente und Behandlungsverfahren.

2.2.4 NME funktioneller Status

Des Weiteren erfolgte die Beurteilung der neurologischen Funktionsbeeinträchtigung sowohl, vor als auch nach der viralen Erkrankung. Insbesondere der neurologische Status stellt eine der Kernfragen unserer Datenerhebung dar. Um diesen messbar und in weitere Beziehungen setzen zu können, wurde die Datenerhebung unsererseits in Anlehnung an die modifizierten Rankin-Skala (mRS) erfasst. Diese kann je nach den vorhandenen funktionellen Einschränkungen der Betroffenen einen Wert zwischen 0 und 6 annehmen (Quinn, Dawson, Walters and Lees 2009). Die angeschlossene Tabelle gibt Übersicht über die inkludierten Funktionsparameter und klassifiziert diese in der mRS.

Table 5 mRS

mRS	Funktionsbeurteilung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod (infolge des Schlaganfalls).

*(Quinn et al. 2009)

In der etablierten Datenbank wurden die zur Verfügung gestellten Items zwecks einer besseren Vergleichbarkeit vereinfacht dargestellt.

Table 6 Items in Anlehnung an die mRS

Ausprägung	Kurzbeschreibung
0	Keine
1	Gering
2	moderat
3	höhergradig
4	schwer
99	unbekannt

2.2.5 Verwendete Hilfsmittel

Überdies erhoben wir Angaben zu von den Proband:innen verwendeten Hilfsmitteln und zielten hier auf eventuelle Änderungen in der Hilfsmittelversorgung vor und nach der Viruserkrankung ab. Im Detail gaben wir die aufgeführten Items als Auswahlmöglichkeit vor.

Table 7 Items Hilfsmittel

Art der Hilfsmittel	Verwendung vor COVID-19
Unterarm-Gehstütze	
Rollator	
Peroneus-Schiene	
Rollstuhl	
E-Mobil	
Logopädie (Dysphagie)	
Logopädie (Dysarthrie)	
Physiotherapie	
Ergotherapie	
Keine	
Unbekannt	

	Verwendung nach COVID-19
Unterarm-Gehstütze	
Rollator	
Peroneus-Schiene	
Rollstuhl	
E-Mobil	
Logopädie (Dysphagie)	
Logopädie (Dysarthrie)	
Physiotherapie	
Ergotherapie	
Keine	
Unbekannt	

Um bereits vorab vorhandene Therapieverfahren bzw. Unterstützungsdevices miteinander vergleichen zu können, erfolgte deren Erfassung sowohl im Vorfeld als auch nach der durchgeführten Behandlung.

Table 8 Items Therapiedevices NME

Therapie	vor SARS-CoV-2	nach SARS-CoV-2
Schrittmacher		
Defibrillator		
Sauerstoff		
NIV		
IV		
Keine		
Unbekannt		

*NIV, non-invasive Ventilation; IV, invasive Ventilation

2.2.6 Erfassung der Komorbiditäten

Des Weiteren wurden Daten zu Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, Lungenerkrankungen, Tumorerkrankungen, Nierenerkrankungen, Leber- und Knochenerkrankungen oder weitere nicht klassifizierte Erkrankungen erfragt. Im Detail war es möglich, aus den angegebenen Items zu wählen.

Abbildung 15 Komorbiditäten

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Herzrhythmusstörungen
- COPD
- Interstitielle Lungenerkr.
- Asthma bronchiale
- Pulmonale Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Osteoporose
- Chronische Niereninsuffizienz
- HIV
- Tumorerkrankungen
- Rheumatische Erkrankungen
- Lebererkrankungen
- Sonstige

*HIV, Humanes Immundefizienz Virus

Ergänzend zu den o.g. Komorbiditäten stellten wir die Frage nach einer eventuell aufgetretenen CK-Erhöhung.

Tabelle 9 Item CK-Erhöhung

Bestand während der SARS-CoV-2-Infektion eine deutliche CK-Erhöhung?	Nein/ ja/ unbekannt
--	------------------------

2.2.7 Erfassung konsumierter Noxen

Weitere Einflussfaktoren wurden mit dem Genuss von Noxen, wie Zigaretten oder Alkohol erfragt.

Tabelle 10 Items Noxen

- Alkohol
- Tabakkonsum
- E-Zigarette
- Drogenkonsum
- Keine Noxen

2.2.8 Abfrage des Impfstatus

Der bei den gescreenten Teilnehmer:innen erfragte Impfstatus bezog sich auf den allgemeinen nach STIKO empfohlenen Impfstatus, hier gingen insbesondere erhaltene Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza in die Befragung ein. Ferner erfolgte die dezidierte Abfrage des Status der Coronaimpfung mit Anzahl, Datum und Impfstoffart. Letztere Abfrage ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit und wird an anderer Stelle aufgegriffen.

Tabelle 11 Items Impfstatus

Grippeimpfung	Ja/nein
Pneumokokkenimpfung	Ja/nein
Corona-Impfung	Ja/nein
Wieviele Impfungen erfolgten?	Anzahl
Wann fand die letzte Corona-Impfung statt?	Datum
Welcher Corona-Impfstoff wurde für welche Impfung verwendet?	Moderna; Biontech; AstraZeneca; Johnson&Johnson; Novaxovid; anderer Hersteller;

2.3 Datenerhebung zur SARS-CoV-2 Infektion

2.3.1 Diagnosestellung COVID-19

Einen ebenfalls großen Teil der Datenerhebung räumten wir der Coronainfektion selbst ein. Zu Beginn der Corona-spezifischen Befragung wurden Zeitpunkt, positiver Coronatest, sofern feststellbar die vorliegende Mutations-Variante, die Dauer der Symptome und Genesung abgefragt.

Tabelle 12 Items COVID-19

Diagnose-Zeitpunkt	Datum
Wie wurde die SARS-Cov-2-Diagnose gestellt?	Abstrich; Antikörper-Test; anderer Test
anderer Test	Art/Bezeichnung des Testes
Handelt es sich um eine Infektion mit einer Coronavirus-Mutation?	Varianten: Alpha; Beta; Gamma; Delta; Omikron; Unbekannt
Ist der/die Patient/in bereits genesen?	Ja/nein
Wenn ja, Dauer der Symptome:	In Tagen

2.3.2 COVID-19 NME

2.3.2.1 COVID-19 Symptome

Im Anschluss wurde der Fokus auf die vorhandenen Symptome gelegt und entsprechend der Vielfältigkeit diverse Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung gestellt.

Tabelle 13 Items COVID-19 Diagnose und Symptome

Art der Symptome
Fieber, trockener Husten, Auswurf, Rhinitis, Myalgien, Fatigue, Cephalgien, Dyspnoe, Schwindel, Abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Appetitlosigkeit

Weiterhin erfolgte die Recherche nach der COVID-19 spezifischen Therapie, hierbei zur Auswahl stehende Items umfassten die in der Tabelle angegebenen Möglichkeiten.

2.3.2.2 COVID-19 bezogene Therapie

Tabelle 14 Items COVID-19 spezifische Therapie

Wirkmechanismus	Präparat
Hemmung der Adhäsion und Invasion	Camostat
Hemmung der Fusion	Hydroxychloroquin, Umifenovir
Proteasehemmer	Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Oseltamivir
RNA-Polymerase-Inhibitoren bzw. Nukleotidanaloga	Favipiravir, Baloxavirmarboxil
Antikörpertherapie und Biologicals	Tocilizumab, Anakinra, Rekombinantes ACE2 (rhACE2, APN01)
Multimodal	Kortikosteroide
Sonstiges	

Zudem thematisierten wir weitere Behandlungsverfahren, insbesondere in Hinblick auf die Sauerstoffversorgung unserer eingeschlossenen Patienten:innen.

Tabelle 15 O₂-Versorgung

Applikationsform	Anzahl N
Keine O ₂ Applikation	
O ₂ Nase/Maske	
Non Invasiv	
Invasive Ventilation	

In den schwersten Fällen der ARDS konnte als Folge des eintretenden Multiorganversagens unter Umständen eine ECMO - Therapie notwendig werden, dieser Umstand wurde ebenfalls, wenn zutreffend, im Register erfasst.

Tabelle 16 ECMO-Behandlung

Wurde bei dem Patienten eine extrakorporale Membran-Oxygenierung (ECMO) durchgeführt?

2.3.3 Erfassung anderweitiger Registereinschlüsse und Anmerkungen

Um eine Erfassung der Patient:innen in anderen aufgelegten Registern zu prüfen, erfolgte zum Ende der Abfrage noch die Datenerhebung hinsichtlich der Teilnahme an einem europaweiten Register sowie eines Registers der Rheumatologischen Gesellschaft. Da diese Abfrage keinen Mehrwert für unsere Fragestellungen lieferte, wurde auf eine Auswertung in dieser Arbeit verzichtet.

- LEOSS Register (Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected Patients)
- Covid19-rheuma-Register der DGRh

Zum Abschluss wurde noch ermöglicht freie Anmerkungen zu verfassen, welche jedoch nicht mit in die Ergebniserhebung einbezogen wurden.

2.4 Eingabe der Gießener Patient:innen

Die Gießener COVID19 Patientenkohorte wurde speziell auf das Vorliegen einer NME gescreent. Die durch die Controlling-Abteilung des UKGM Gießen identifizierten

Patient:innen mit der Diagnose DRG U07.1! Coronavirus-Krankheit (COVID-19) wurden ab dem 01.01.2021 manuell auf eventuell vorhandene NMEs durchsucht. Insgesamt konnten unter Anwendung dieses Verfahrens 2887 Fälle identifiziert und im Anschluss einer detaillierten Sichtung zugeführt werden. Aufgrund eines in Kliniken bekannt sehr heterogenen Dokumentationsumfangs, wurde eine Vielzahl von Quellen herangezogen. Die hierzu im Detail gesichteten Informationsquellen soll die u. a. Grafik beispielsweise veranschaulichen:

2.4.1 Datenauswertung Gießen

Abbildung 16 Informationsquellen Datenauswertung Gießen

- Entlassungsbriefe
- Intensivverleger-Briefe
- Allgemeinmedizinische Berichte
- Ärztliche Anamnesen
- Rehabilitationsberichte
- Gescannte Arztbriefe anderer Gesundheitseinrichtungen
- Rettungsdienstprotokolle
- Medikamentenpläne
- Verlaufseinträge von Ärzt:innen, Pflegepersonal und Therapeut:innen

Im Detail wurden die oben aufgeführten Akteninhalte auf das Vorhandensein einer NME untersucht. Im Falle einer positiven Identifizierung konnten die Patient:innen – bezogenen Daten lokal in einer Exceltabelle erfasst, eine pseudonymisierte, Fallnummer vergeben und die für die Datenbank benötigten Variablen in die grafische Benutzeroberfläche des Covid19-NME Registers übertragen werden. Aus Datenschutzgründen erfolgte die Untersuchung der sensiblen Falldaten in der Klinik des UKGM Gießen auf zur Verfügung gestellten Rechnern des Arbeitgebers sowie die Übertragung der Daten in Microsoft Excel und die Datenbank Covid19-NME auf einem MacBook Pro 13“ M1 (Betriebssystem macOS Ventura Version 13.3.1, FileVault 256 - bit Verschlüsselung). Ergänzend erfolgte die Datenerhebung bei unzureichender Basisdokumentation, zudem vereinzelt nur nach Rücksprache und Einwilligung in der

Klinik durch eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Patient:innen, um ggf. fehlende Informationen zu ergänzen.

Abbildung 17 Ablauf Eingabe Gießener Patient:innen

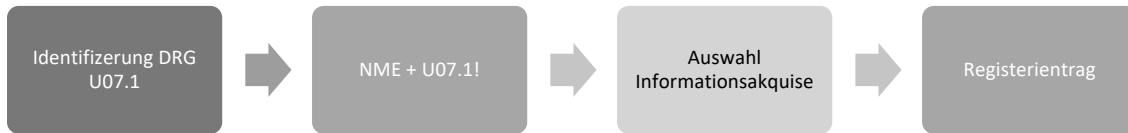


Tabelle 17 Beispiel - Datensatz identifizierter Patient:innen

Fallnummer	NME	pos. Test	Datum Test	Genesen	Verstorben	Pseudonym
2022X54XX1	CIDP	1	12.01.22	ja	nein	068D

2.5 Einschlusskriterien

Die Testkriterien zum Nachweis einer SARS-CoV-2 Infektion wurden mit einem positiven Mund-Nasen-Rachen-Abstrich oder einem positiven PCR-Test definiert. Das alleinige Vorhandensein von Symptomen, einer röntgenologisch typischen Zeichnung im Lungenfenster oder einer auf SARS-CoV-2 hinweisenden computertomografischen Untersuchung, stellten keine Einschlusskriterien dar. Neben dem Nachweis der SARS-CoV2 Infektion musste eine neuromuskuläre Erkrankung vorliegen. Patient:innen jeglichen Alters wurden eingeschlossen.

2.6 Ethik

Der durchgeführten Studie ging ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Fachbereichs 11 Medizin, Klinikstraße 29, D-35385, Gießen, der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 11. Februar 2021 Aktenzeichen 274/20 voraus. Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte kumuliert und anonymisiert, ohne die bestehende Möglichkeit des Rückschlusses auf Dokumentierende oder Patient:innen. Des Weiteren orientiert sich die Studie an den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (2004). Ein Widerruf der eingetragenen Daten durch die eingeschlossenen Patient:innen ist jederzeit möglich.

2.7 Datenschutz

Um den Datenschutz der anonym erfassten Informationen zu gewährleisten, wurden die Angaben, welche Rückschlüsse auf die Identität der Patient:innen zuließen, auf ein Minimum beschränkt. Die gespeicherten Datensätze erlauben nur der eingebenden Person durch ein eigens gewähltes Kürzel Rückschlüsse vom Datensatz auf den klinischen Fall. Dritten ist hiermit eine Identifizierung nicht möglich.

Die zur Speicherung verwendeten Server sind in einem DIN ISO/IEC 27001 zertifizierten Rechenzentrum in Deutschland untergebracht. Der Zugriff auf die Server findet mittels verschlüsseltem SSL-/TLS-Protokoll via HTTPS statt. Die Zugriffsberechtigung obliegt lediglich der Arbeitsgruppe sowie dem Rechenzentrum zur Durchführung von Wartungsarbeiten.

Ein weiterer die Datensicherheit erhöhender Aspekt ist die Vergabe der Zugriffsrechte, diese erfolgt lediglich an registrierte Kolleg:innen, nach Vergabe der Zugangsdaten über diverse Autorisierungsverfahren u.a. der Zwei-Faktor-Authentifizierung. Die oben beschriebenen Zugriffsrechte ermöglichen ausschließlich den Zugang zu Daten der eigens eingetragenen Patient:innen. Die im Register hinterlegten Informationen zur einzelnen Person lassen keinerlei Rückschlüsse auf die Identität zu.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS für Windows (23.0, IBM) und Microsoft Excel (Office 365, 2023) vorgenommen. In der statistischen Auswertung erfolgte zunächst die deskriptive Statistik. Die erhobenen kontinuierlichen Variablen wurden auf ihre Normalverteilung hin geprüft. Epidemiologische Daten wie Alter, Gewicht und Body Mass Index (BMI) wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Ebenfalls erfolgte die Beschreibung von Geschlecht und Ethnie in Anzahl N und Prozent. Die in den Diagrammen aufgezeigten Werte wurden in der absoluten Anzahl N sowie in Prozent beschrieben. Zur weiteren Darstellung von Zusammenhängen zwischen diversen Variablen wie Alter, Gewicht, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, BMI, NME, Komorbiditäten sowie Symptomen und der z.B. Wahrscheinlichkeit des Versterbens wurden Beziehungen mithilfe der logistischen Regression, der multivariaten Regression und der Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung überprüft. Insbesondere um

den Einfluss diverser Variablen auf die Hospitalisierung untersuchen zu können, wendeten wir die logistische Regression an. Um eine mögliche Verschlechterung des Outcomes beispielsweise anhand der mRS – Skala identifizieren zu können, kam eine ANOVA mit Messwiederholung zur Anwendung. Die Darstellung eines Zusammenhangs zwischen den Variablen der SARS-CoV2 Infektion und den neuromuskulären Erkrankungen, erfolgte mit der multivariaten Regression. Die mittleren Konzentrationen der eingenommenen Medikamente berechneten wir ebenfalls. Eine statistische Signifikanz nahmen wir bei einem $p < 0.05$ an. Alle verwendeten Modelle waren für die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), Herzrhythmusstörungen (HRST) und Diabetes mellitus kontrolliert. Insgesamt konnten die verschiedenen Items der Patient:innen mithilfe der Datenbank, wie bereits im Methodik-Teil beschreiben, detailliert erfasst und u. a. einer statistisch deskriptiven Auswertung zugeführt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung der Daten

3.1.1 Demografische Auswertung

Von Januar 2021 bis zum 17.03.2023 erfolgte die Datenerhebung unseres Registers. Zum Stichtag des 17.03.2023 wurden insgesamt 282 Patient:innen (125 Frauen, Alter 1-94 Jahre) online auf Covid-19-nme.com eingeschlossen. Von allen teilnehmenden Zentren konnten multizentrisch über einen Zeitraum von 2 Jahren, 2 Monaten und 2 Tagen 109 ambulante und 173 stationär behandelte Patient:innen erfasst werden. Die Auswahl der inkludierten Fälle aus dem UKGM Gießen erfolgte mit 185 Patient:innen, anhand unserer standortspezifisch bis zum 31.08.2022 abgefragten Gesamtfallzahl von insgesamt 2887 Fallakten.

Abbildung 18 Fallzahlen Register

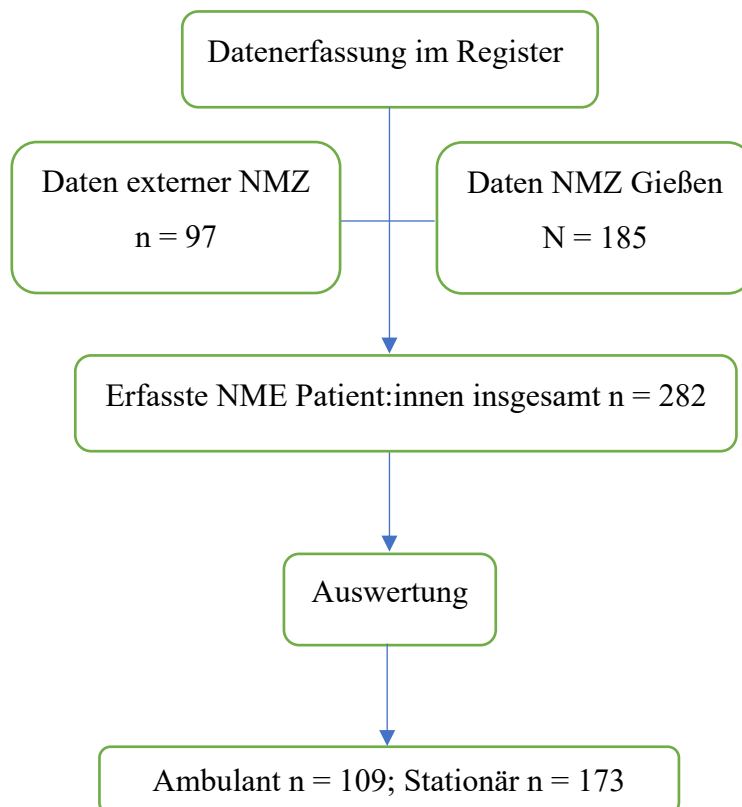


Table 18 Fallzahlen Register gesamt und UKGM Gießen

	N
Erfasste NME Patient:innen gesamt	282
Ambulante NME Fälle	109
Stationäre NME Fälle	173
Fälle NME UKGM Gießen	185
Fälle NME anderer Zentren	97

Table 19 gibt Übersicht über die Herkunft der erfassten Patient:innen, demnach bilden Patient:innen kaukasischer Herkunft die Mehrheit der erfassten Klientel.

Table 19 Ethnie der erfassten Patient:innen

Ethnie	Anzahl N
Asiatisch	0
Afroamerikanisch	2
Kaukasisch	239
Andere	40

Ergänzend wurden 97 Patient:innendaten durch Kolleg:innen aus 12 teilnehmenden deutschen Bundesländern und Österreich erfasst. Im Detail gestaltete sich die Verteilung der Patient:innen über die Bundesländer wie folgt:

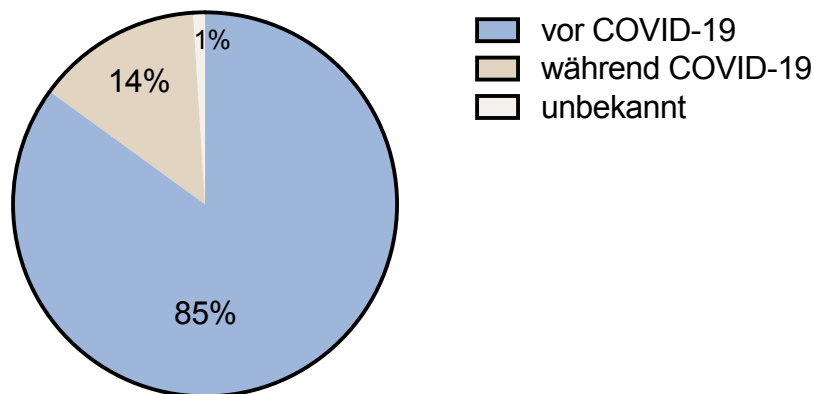
Table 20 Anteile der Bundesländer

		Gesamtanteil in %
N Proband:innen	282	
Alter (Median, Range)	59 (1-94)	
Weiblich N	125	44
Bundesland	Anzahl	Gesamtanteil in %
Baden-Württemberg	2	0,7
Berlin	3	1,1
Brandenburg	2	0,7
Hamburg	1	0,4
Hessen	183	64,9
Niedersachsen	12	4,3
Nordrhein-Westfalen	9	3,2
Rheinland-Pfalz	5	1,8
Sachsen	12	4,3
Sachsen-Anhalt	31	11,0
Schleswig-Holstein	2	0,7
Thüringen	14	5,0
andere Länder		
Niederösterreich	1	0,4
Tirol	3	1,1
Wien	2	0,7

3.1.2 Daten zu NME im Register

Zunächst erfolgte die Auswertung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entsprechender NME. Hierzu waren 241 Patient:innen vor der Coronainfektion mit einer NME diagnostiziert worden. 39 Teilnehmer:innen erhielten die Diagnosestellung während der Infektion mit SARS-CoV-2.

Abbildung 19 Diagnosestellung NME



Zu Übersichtszwecken und Verständnis der gescreenten Datensätze erfasster Proband:innen, soll die folgende Tabelle dienen (Tabelle 21). Hierin ist zum einen die Gesamtübersicht aller Patient:innen mit SARS-CoV-2 Erkrankung (+ SARS-CoV-2) im stationären und ambulanten Setting, sowie der Fallzahlen aus Gießen. Für den Standort Gießen spezifisch wurden zudem alle SARS-CoV-2 Erkrankten, auch ohne NME (SARS-CoV-2 (-) NME) aufgeführt. Die standortspezifische Eingabe der Datensätze aus Gießen dient der besseren Einordnung in den Gesamtkontext.

Tabelle 21 Fallzahlen ambulant/stationär Gießen/Gesamt

Patient:innen	Anzahl N
ambulante NME+ SARS-CoV-2 gesamt	109
stationäre NME+ SARS-CoV-2 gesamt	173
NME+ SARS-CoV-2 verstorben gesamt	33
Erfasste NME+ SARS-CoV-2 Gießen	185
Verstorben NME+ SARS-CoV-2 Gießen	32
SARS-CoV-2 (ohne) NME Gießen gesamt	2887
SARS-CoV-2 Gießen (ohne) NME verstorben gesamt	349

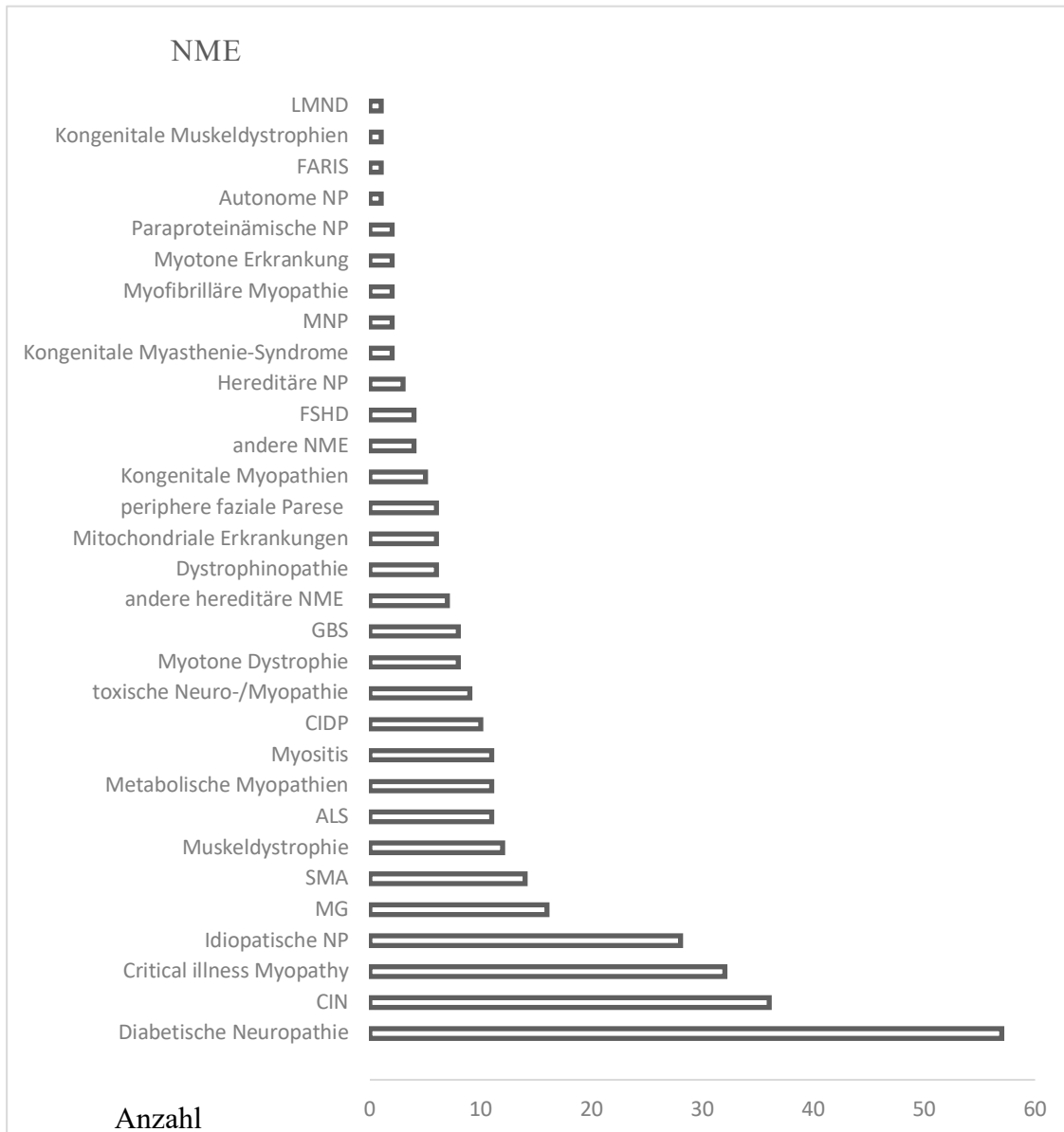
*+ SARS-CoV-2, alle Patient:innen mit SARS-CoV-2 Erkrankung; SARS-CoV-2 (-) NME, alle SARS-CoV-2 Erkrankten, auch ohne NME

3.1.2.1 NME Diagnosen

Aus unserem Register konnten insgesamt 318 Neuromuskuläre Diagnosen erfasst werden. Die unten aufgeführte Grafik soll eine Übersicht der detektierten NME liefern,

einige Personen litten an mehr als einer NME. Am häufigsten konnte das Vorhandensein einer Polyneuropathie auf dem Boden eines Diabetes mellitus (Diabetische Polyneuropathie) als NME identifiziert werden.

Abbildung 20 Erfasste NMEs im Register



*LMND, Lower Motoneuron Disease; FARIS, Fetales Acetylcholin-Rezeptor-Inaktivierungssyndrom; MNP, Motorische Neuropathie; FSHD, Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie; GBS, Guillain-Barré Syndrom; CIDP, Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie; ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; SMA, Spinale Muskelatrophie; MG, Myasthenia gravis; CIN, CIP, Critical Illness Polyneuropathie

Tabelle 22 fasst demographische und Corona-spezifische Daten übersichtlich zusammen, hierbei erfolgt die Darstellung in Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und prozentualen Anteilen von der Gesamtzahl (N).

Tabelle 22 Übersichtstabelle Screening

	MW	± SD
Alter (1 - 94 Jahre)	55,25	22,42
	m N (%)	w N (%)
Geschlecht	157 (55)	125 (44)
	MW	± SD
Gewicht (kg)	76,08	23,55
	MW	± SD
BMI (kg/m ²)	26,72	6,87
	MW	± SD
Anzahl d. Komorbiditäten	2,44	1,95
	MW	± SD
Dauer der Symptome (Tage)	19,21	29,01
	MW	± SD
Anzahl der Symptome	3,27	2,33
	N (%)	
Stationäre Behandlung	173 (61)	
	N (%)	
Ambulante Behandlung	167 (59)	
	N (%)	
Patient:innen mit internistischen Komplikationen unter COVID-19	116 (41)	
	MW	± SD
Internistische Komplikationen	1,21	1,83
	N (%)	
Verstorben	33 (12)	

* MW, Mittelwert; ± SD, Standardabweichung; m, männliches Geschlecht; w, weibliches Geschlecht; N, Anzahl; BMI, Body Mass Index

3.1.2.2 Hospitalisierung

Bei Beginn des Projekts, wurden NME Patient:innen als Risikogruppe für einen schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung klassifiziert. Diese These überprüften wir durch die Analyse der Rate der Hospitalisierung. Die logistische Regression wurde in mehreren Modellen berechnet, um darzustellen, inwiefern diverse Variablen zu einem definierten Outcome führten. Zum einen war von Interesse, ob BMI, Geschlecht, Alter, CVD, HRST, Diabetes mellitus, idiopathischen PNP, MG, ALS, MD, SMA, IM, CIDP und hereditäre NMEs zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung, insbesondere einer stationären Aufnahme beitrugen. Der angewandte Berechnungsmodus war nach den Empfehlungen von Backhaus et al 2003 statistisch signifikant.

1. Welche Variablen sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine stationäre Aufnahme vergesellschaftet:

Von den im ersten Modell insgesamt 14 in die Berechnung eingegangenen Variablen (BMI, Geschlecht, Alter, CVD, HRST, Diabetes mellitus, Idiopathische PNP, Myasthenia gravis (MG), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Muskeldystrophie (MD), Spinale Muskelatrophie (SMA), Myositis (IM), Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), hereditäre NMEs), zeigten sich ein erhöhter BMI ($p < 0,001$) sowie ein vorhandener Diabetes mellitus ($p = 0,005$) mit einer vermehrten Rate an Hospitalisierungen vergesellschaftet. Weder das Geschlecht ($p = 0,370$), das Alter ($p = 0,926$), noch die vorhandenen NME – Diagnose, ließen eine positive prädiktive Vorhersage auf die Hospitalisierung zu. Interessanterweise war die NME-Subgruppe ALS ($p = 0,032$) im Vergleich weniger hospitalisiert. Äquivalent ließ sich zwischen den einzelnen NME der Trend hin zur stationären Aufnahme noch a.e. für die hereditären NMEs ($p = 0,64$) vermuten.

2. Gibt es Medikamente, deren Einnahme mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zur Hospitalisierung führen?

Das angewandte Modell Medikamenteneinnahme Ja/Nein ergab, dass Personen, die keine NME-Medikamente einnahmen, häufiger zur stationären Aufnahme vorstellig wurden ($p = 0,006$). Ein Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Präparate ließ sich jedoch nicht feststellen. In den mit der

Medikamenteneinnahme zusammenhängenden Modellen ließ sich neben BMI ($p < 0,001$) und Diabetes mellitus ($p = 0,003$) zusätzlich CVD ($p = 0,01$) als signifikante Kontrollvariable nachweisen (Modell: Medikamenteneinnahme Ja/Nein; $p = 0,010$; Modell: Einnahme bestimmter Präparate; $p = 0,037$).

3.1.2.3 Mortalität

In unseren Fragen nach Zusammenhängen mit der Mortalität untersuchten wir nach dem o.g. Modell die Art der NME, den Einfluss NME-spezifisch eingenommener Medikamente, sowie den Einfluss bestimmter Präparate auf das Versterben. Für die NMEs idiopathische PNP, MG, ALS, MD, SMA, IM, CIDP und hereditäre NMEs ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Keine der genannten NMEs war signifikant mit Mortalität assoziiert, ein Trend ließ sich a.e. mit der idiopathischen PNP ($p = 0,187$) und einer Odds von 5,69 (95 % - KI [0,429; 75,473]) vermuten. In der erneuten Betrachtung der Kontrollvariablen ließ sich lediglich die HRST als signifikant positiv hervorheben ($p = 0,032$ – Modell: NME; $p = 0,003$ – Modell: Medikamenteneinnahme Ja/Nein; $p = 0,021$ Modell: Einnahme bestimmter Präparate). Alter, BMI, CVD und Diabetes mellitus konnten nicht als positiv prädiktiv angenommen werden.

3.1.3 Therapie NME

Eine Übersicht der zur Behandlung von NME angewendeter Medikamente gibt die u. a. Tabelle. Die mit Abstand am häufigsten verordneten Medikamente waren die Gruppe der Kortikosteroide, dicht gefolgt von IVIG. Von allen Medikamenten wurde bzgl. der Coronainfektion in 16 Fällen die Therapie pausiert, eine Reduktion der Medikamente war den Angaben gemäß nicht festzustellen. Aufgrund der untersuchten heterogenen Krankheitsgruppe mit entsprechend heterogenen Therapien, können keine Zusammenhänge zwischen dem Verlauf von COVID-19 oder der Mortalität und den verschriebenen Medikamenten abgeleitet werden. Lediglich die Rate der Hospitalisierung zeigte sich bei Personen ohne Medikamenteneinnahme signifikant gehäuft.

Tabelle 23 verordnete Medikamente NME

Name	Einnahme N	Pause N
GC	32	2
Aza	6	0
MTX	5	1
CsA	1	0
TAC	10	0
MMF	19	4
INF	1	0
RTX	2	2
SPI	6	1
ZOL	2	0
RIS	3	0
IVIG	19	4
PLAS	2	1
EAT	8	0
CYC	1	1
PYR	11	0
RIL	7	0
PRG	4	0
GAB	3	0
andere	10	

*GC, Kortikosteroide; Aza, Azathiopron; MTX, Methotrexat; CsA, Ciclosporin A; TAC, Tacrolimus; MMF, Mycophenolat Mofetil; INF, Interferon; RTX, Rituximab; SPI, Spinraza; ZOL, Zolgensma; RIS, Risdiplam; IVIG, Intravenöse Immunglobuline; PLAS, Plasmapherese; EAT, Enzyersatztherapie; CYC, Cyclophosphamid; PYR, Pyridostigmin; RIL, Riluzol; PRG, Pregabalin; GAB, Gabapentin

Die Klientel der NME gehört zu einer Subgruppe, welche stellenweise einer Versorgung mittels kardialer Unterstützung in Form von Schrittmachern oder Defibrillator sowie ggf. einer Sauerstoffbehandlung mit Heimsauerstoff, non-invasiven Beatmungs-Geräten und Geräten mit invasiver Beatmung bedürfen. Diese Therapiemöglichkeiten sind vergleichend vor und nach Coronainfektion deskriptiv in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 24 unterstützende Therapiedevices

	vor	nach
Schrittmacher	10	10
Defi	2	1
Sauerstoff	8	16
NIV	19	20
IV	3	7
keine	234	222
unbekannt	8	11

*Defi, Defibrilator; NIV, Non-invasive Ventilation; IV, Invasive Ventilation

Lediglich die Anzahl der Sauerstoffabhängigen Patient:innen der NME Gruppe erhöhte sich durch die COVID-19 Erkrankung signifikant ($p= 0.033$). Bezüglich der anderen unterstützenden Therapiedevices trat durch die Erkrankung keine signifikante Änderung ein.

3.1.4 Funktioneller Status und Hilfsmittel im Vergleich

3.1.4.1 Funktioneller Status anhand der mRS

Um signifikante Beziehungen hinsichtlich einer relevanten Änderung der mRS – Skala (ΔmRS) für diverse Variablen nachweisen zu können, führten wir eine ANOVA mit Messwiederholung durch. Bei angenommener Sphärizität konnten wir zeigen, dass ΔmRS für die Variablen Alter ($F(1,00; 14,25)= 5.24; p= 0,023$), BMI ($F(1,00; 14,25)= 5,21; p= 0,024$) und HRST ($F(1,00; 14,25)= 3.63; p= 0,058$) signifikant nachweisbar war. Dem Trend nach ließen sich Zusammenhänge ΔmRS zwischen den NME ALS ($F(1,00; 432,17)= 3.821; p= 0,052$) und SMA ($F(1,00; 432,17)= 3.51, p= 0,062$), ohne statistische Signifikanz vermuten. Für das Alter konnten wir somit nachweisen, dass mit steigendem Alter ΔmRS ebenfalls zunimmt, selbiges ist für die Beziehung ΔmRS und BMI zu beobachten.

3.1.4.2 Hilfsmittelversorgung NME

Angabe zu verwendeten Hilfsmitteln der Patient: innen mit NME konnten vergleichend vor sowie nach der durchgemachten SARS-CoV-2 Infektion erhoben werden. Ein statistisch relevanter Zusammenhang ließ sich in den nur gering dokumentierten Änderungen vor und nach der Infektion nicht nachweisen (ns).

Table 25 Hilfsmittel im Vergleich vor und nach SARS-CoV-2 Infektion

Keine Hilfsmittel (HM) pre	118	keine HM post	107
HM unbekannt pre	67	HM unbekannt post	54
Physio pre	65	Physio post	92
Ergo pre	31	Ergo post	48
Rollator pre	27	Rollator post	38
Rollstuhl pre	27	Rollstuhl post	29
E-Mobil pre	17	E-Mobil post	18
Logo Dysphagie pre	13	Logo Dysphagie post	20
UA Gehstütze pre	12	UA-Gehstütze post	14
Logo Dysarthrie pre	9	Logo Dysarthrie post	11
Peroneus Schiene pre	7	Peroneus Schiene post	9

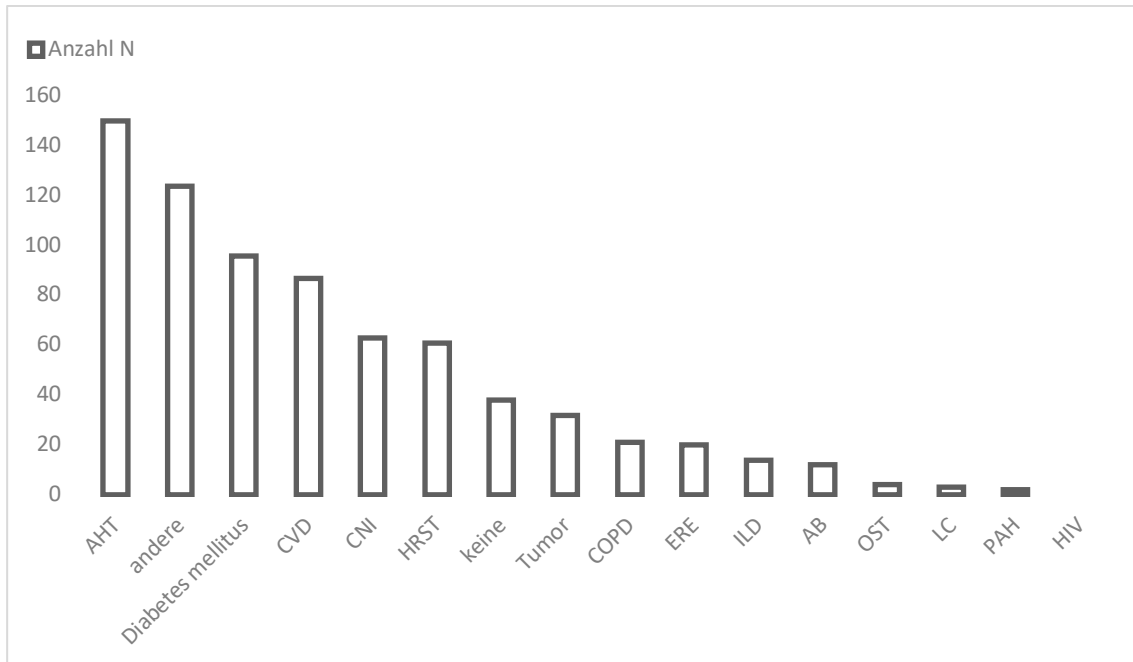
*HM, Hilfsmittel; Physio, Physiotherapie; Ergo, Ergotherapie; UA Gehstütze,

Unterarm-Gehstütze; pre, zeitlich vor Corona-Infektion; post, zeitlich nach Corona-Infektion

3.1.5 Komorbiditäten

Zu der NME zeigte sich bei vielen Patient:innen vorhandene Begleiterkrankungen, welche sich nach der Abfrage in ihrer Häufigkeit in der unten aufgeführten Übersicht darstellen ließen, wie auch bei den NMEs litten viele Patient:innen unter mehreren Komorbiditäten. Arterielle Hypertonie, kardiale Risikofaktoren und Diabetes mellitus zählten zu den häufigsten Diagnosen.

Abbildung 21 erfasste Komorbiditäten

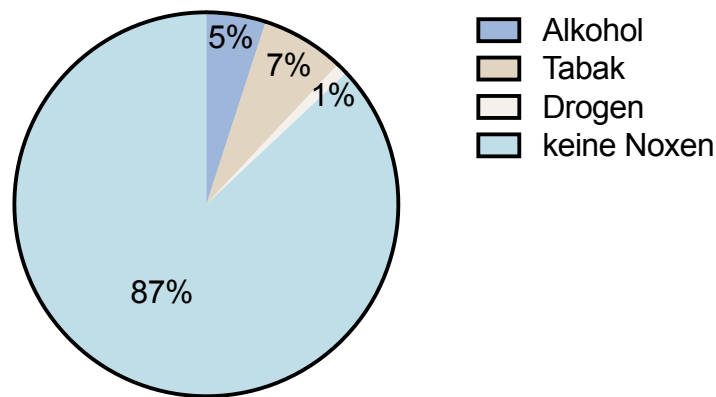


*AHT, Arterielle Hypertonie; CVD, Kardiovaskuläre Erkrankungen; CNI, Chronische Niereninsuffizienz; HRST, Herz-Rhythmus-Störungen; COPD, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; ERE, Entzündlich-Rheumatische Erkrankungen; ILD, Interstitielle Lungenerkrankungen; AB, Asthma Bronchiale; OST, Osteoporose; LC, Leberzirrhose; PAH, Pulmonal Arterielle Hypertonie; HIV, Humanes Immundefizienz Virus

3.1.6 Noxen und NME

Konsumierte Noxen in unserer gescreenten Kohorte waren selten vorhanden. Zudem stellte sich das Screening hierauf aufgrund der heterogenen Dokumentationsqualitäten erschwert dar. Lediglich in 7 % der Fälle wurde der Genuss von Tabakprodukten sowie in 5 % der regelmäßige Genuss von Alkohol angegeben. Nur in 1 % der Fälle wurden andere Drogen konsumiert.

Abbildung 22 Noxen



Total=100

3.1.7 Erfassung der vorhandenen Impfungen

Die wie in der Methodik beschrieben erfolgte Aufnahme des Impfstatus ließ sich in zwei Teilbereiche unterscheiden. Zum einen gingen die Daten der Ständigen Impfkommission (STIKO) Empfehlung, insbesondere der Influenza- und Pneumokokkenimpfung mit ein. Zum anderen wurden die Anzahl und verwendeten Impfstoffe hinsichtlich der SARS-CoV-2 Impfung an sich erfragt. Letztere werden in dieser Schrift jedoch nicht weiter behandelt. Abschließend ließ sich in den erfolgten Dokumentationen der Impfstatus nicht aussagekräftig identifizieren, da die Angaben hierzu schlicht und ergreifend fehlten.

Tabelle 26 Impfung nach STIKO-Empfehlung

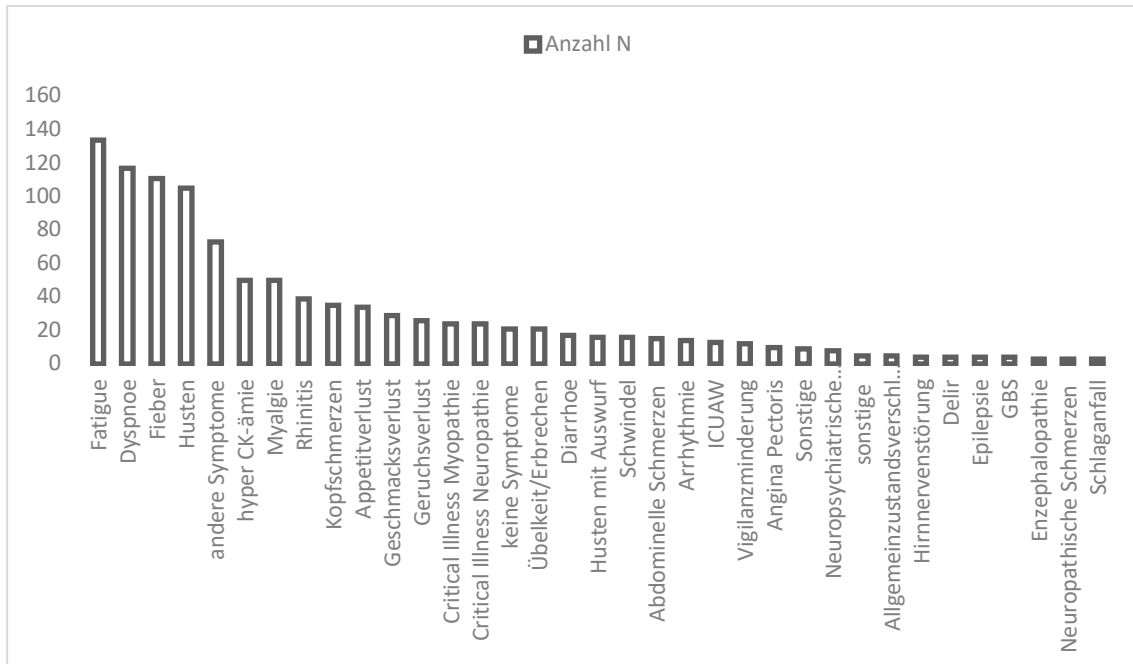
	ja	nein	unbekannt
Influenza	39	21	220
Pneumokokken	36	26	218

3.2 COVID-19 NME Symptome, Komplikationen und Therapie

3.2.1 COVID-19 Symptome

Die in unserer Erhebung aufgeführten Corona-spezifischen Symptome stellt die folgende Tabelle übersichtlich dar. Mehrere Symptome waren gehäuft anzutreffen.

Abbildung 23 COVID-19-Symptome



*ICUAW, Intensive care unit-acquired weakness; GBS, Guillain-Barré Syndrom; Sonstige, Myositis (2), Schlaganfall Memes (2), Meningitis (1), Meningoenzephalitis (1), Polyneuropathie (1), Rhabdomyolyse (1), Toxische Myopathie (1)

Ergänzend zu den identifizierten Corona-bedingten Symptomen, ließ sich eine relevante CK-Erhöhung (um das Dreifache des Ausgangswertes) wie folgt beschreiben:

Tabelle 27 Relevante CK-Erhöhung

CK-Erhöhung während Infektion	ja	nein	unbekannt
Anzahl N	55	137	88

*CK, Kreatinkinase

3.2.1.1 Statistische Zusammenhänge erfasster COVID-19 Symptome

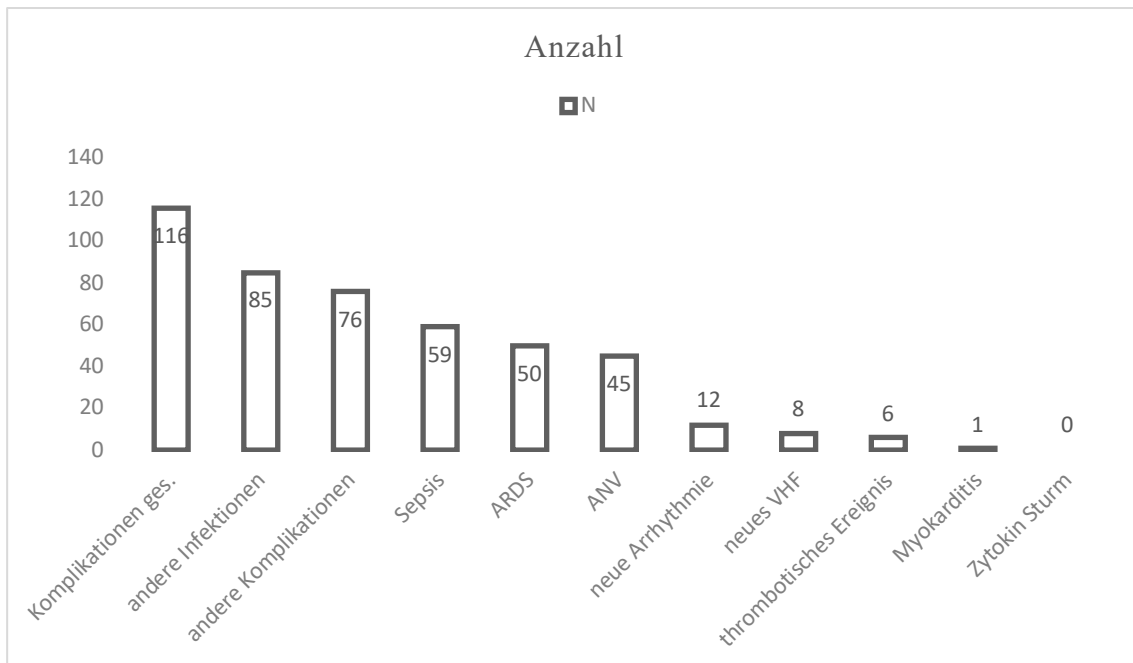
In der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse untersuchten wir, ob die Anzahl der COVID-19-Symptome im Zusammenhang mit anderen erhobenen Parametern steht und sich hieraus eine statistische Signifikanz ableiten lässt. Hierdurch war es möglich, Beziehungen zwischen beispielsweise dem BMI, dem Geschlecht, Alter, CVD, Diabetes mellitus, diverser NMEs, Einnahme NME-spezifischer Medikamente und der Art des eingenommenen Präparates zu identifizieren. Im Ergebnis zeigte sich lediglich die NME-Untergruppe ALS (p= 0,009) im signifikanten Zusammenhang einer erhöhten Anzahl von

COVID-Symptomen. Im Übrigen waren in der Betrachtung der Prädiktoren weder andere NMEs noch der Umstand einer Medikamenteneinnahme aufgrund der NME mit der Anzahl von COVID-Symptomen assoziiert. Überdies stellte sich das Alter als ein Prädiktor für die Anzahl der COVID-Symptome heraus, sodass statistisch der Nachweis geführt werden konnte, dass mit steigendem Alter die Anzahl der COVID-19 Symptome steigt ($p=0,032$).

3.2.2 Internistische Komplikationen

Der Großteil der Infektionen mit dem Coronavirus wurden ohne größere Komplikationen überstanden, in den anderen Fällen führten meist internistische Komplikationen zu einer stationären Aufnahme und konsekutiven Behandlung. 116 Personen (41 %) konnten mit derartigen Komplikationen identifiziert werden. Ob es sich hierbei um eine bakterielle Superinfektion mit z. B. Pneumonie, Harnwegsinfekt (siehe andere Infektionen), Sepsis oder um ein ARDS handelte, verdeutlicht die u. a. Grafik.

Abbildung 24 Internistische Komplikationen



*ARDS Akutes Atemnot Syndrom; ANV, Akutes Nierenversagen; VHF, Vorhofflimmern

3.2.3 COVID-19 Therapie

Ein wichtiger Fokus lag auf der angewandten Therapie. Zur Behandlung der viralen Infektion eingesetzte Medikamente sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Insgesamt wurden 126 Personen medikamentös gegen das Virus behandelt, am häufigsten kamen Kortikosteroide zur Anwendung. 156 Patient:innen bedurften keiner medikamentösen Therapie.

Tabelle 28 Medikamentöse Therapie SARS-CoV-2

Medikamentöse Therapie erfolgt	126
Kortikosteroide	74
Sonstige Therapie	15
Molnupiravir	11
Tixagevimab/Cilgavimab	11
Casirivimab	7
Remdesivir	6
Sotrovimab	2
Keine medikamentöse Therapie erfolgt	156

Die folgende Tabelle liefert ergänzend Angaben zur nicht medikamentösen Therapie der Viruserkrankung, insbesondere mit Sauerstoff in verschiedenen Applikationsformen. Keine Sauerstoffapplikation, O₂-Gabe über Nasenbrille oder Maske, O₂-Versorgung Non-Invasiv (NIV) sowie die invasive Ventilation (IV):

Tabelle 29 nicht medikamentöse Therapie COVID-19

Applikationsform	Anzahl N
Keine O ₂ Applikation/nicht bekannt	164
O ₂ Nase/Maske	56
Non Invasiv	16
Invasive Ventilation	46

Aufgrund des ARDS wurde bei den stationär behandelten Patient:innen zum Teil sogar eine Behandlung mittels ECMO notwendig. Insgesamt wurden bei allen SARS-CoV-2 Erkrankten aus Gießen 66 mit einer ECMO behandelt, hiervon entfielen in Gießen 12

Behandlungen auf Patient:innen mit NME. In unserer SARS-CoV-2 Kohorte mit NME erfolgten unter Berücksichtigung aller NMZ insgesamt 16 ECMO – Behandlungen. 6 Patient:innen mit ECMO-Therapie und NME verstarben.

Tabelle 30 ECMO-Behandlung N

ECMO+ SARS-CoV-2+NME gesamt	16
ECMO+ SARS-CoV-2 GI + NME	12
ECMO+ SARS-CoV-2 GI (-) NME	54

* ECMO+ SARS-CoV-2+NME gesamt: erfasste Proband:innen aller NMZ; ECMO+ SARS-CoV-2 GI + NME: erfasste Proband:innen mit NME aus Gießen; ECMO+ SARS-CoV-2- GI (-) NME: Patient:innen mit ECMO-Therapie aus Gießen ohne NME

4 Diskussion

4.1.1 Einleitung

NME-Patient:innen wurden von den Fachorganisationen als Risikoklientel für einen schweren Verlauf einer COVID-19 Erkrankung klassifiziert.

Mit Unterstützung diverser NMZ im DACH-Verband konnte das Register Covid19-nme.com zum Zwecke der Datensammlung von Patient:innen implementiert und ausgewertet werden. Berücksichtigt wurden demzufolge Betroffene mit NME und SARS-CoV-2 Infektion. Die vorliegende Arbeit soll die zahlenmäßig unterrepräsentierte Klientel der NME vor dem Hintergrund der aufgetretenen Pandemie genauer untersuchen, um aus den generierten Daten Aussagen treffen zu können, inwiefern sich die Untergruppe neurologischer Erkrankungen, NME, von anderen Risikogruppen und der Normalbevölkerung unterscheidet.

Covid19-nme.com stellt derzeit die einzige Registerstudie im deutschsprachigen Raum mit Fallsammlungen von COVID-19 infizierten Patient:innen und NME dar. In einem internationalen Vergleich konnten von Pizzamiglio et al. insgesamt 315 Patient:innen mit NME und SARS-CoV-2 Infektion akquiriert und untersucht werden. Auf den deutschsprachigen Raum entfielen hierbei lediglich 6 Fälle (Pizzamiglio et al. 2023). Seit erstmaligem Auftreten der Virusinfektion wurden neurologische Manifestationen hinreichend in der Literatur beschrieben. Bereits die Metaanalyse von Chen und Kolleg:innen klassifizierte Kopfschmerzen, Schwindel, Geruchs- und Geschmacksstörungen sowie die beeinträchtigte Vigilanz als häufige Symptome. (Chen et al. 2021, Mao et al. 2020). Die unterrepräsentierte Gruppe der NMEs fand jedoch lange nur gering Beachtung, wenn auch vereinzelte Publikationen ansatzweise darauf schließen lassen, wie schwerwiegend die Auswirkungen der Pandemie auch für die hier betrachtete Subgruppe waren (Handberg, Werlauff, Hojberg and Knudsen 2021).

4.1.2 Inkludierte NME und deren Verteilung

Die Gesamtzahl erfasster NME – Diagnosen betrug $n = 318$, die am häufigsten vorkommende NME war die Polyneuropathie auf dem Boden eines Diabetes mellitus ($n = 57$), die CIP ($n = 36$) und die CIM ($n = 32$). Hierauf folgend manifestierte sich die Idiopathische PNP ($n = 28$), gefolgt von der MG ($n = 16$).

Die Datenlage für NMEs und SARS-CoV-2 scheint verhältnismäßig gering. In einer etwa vergleichbaren nationalen Studie aus Frankreich wurden im Zeitraum 03/2020 - 05/2020 insgesamt 84 Patient:innen untersucht. 34 Personen mit der Diagnose MG, 27 mit diversen Myopathien, wie der DM (n = 4) sowie 23 verschiedenen Neuropathien, beispielsweise Charcot-Marie-Tooth (CMT), CIDP (n = 4) oder hereditärer aTTR (hTTR, n = 2) (Pisella et al. 2021). In unserem Register hingegen, erschien die Diabetische Polyneuropathie, die CIP, CIM, die idiopathische PNP und die MG in absteigender Häufigkeit. Entfernt man jedoch die dominante Subgruppe der diabetisch verursachten Polyneuropathie, CIP und CIM aus der Betrachtung, lassen sich auch in unserer Studie idiopathische PNPs und diverse Myopathien darstellen. Dennoch ist die Gruppe der NMEs vielfältig, heterogen und entsprechend der allgemeinen Prävalenz mit kleinen Fallzahlen gering. Allein geringe Fallzahlen und die im Vergleich verminderte Anzahl von Publikationen machen eine statistische Datenauswertung häufig schwierig (Rose et al. 2019).

4.1.3 Hospitalisierung, ambulante Versorgung und Rehabilitation

173 Personen (61 %) aus unserem Register wurden stationär behandelt, des Weiteren konnte das Vorhandensein der Co-Faktoren BMI und Diabetes mellitus als positiver Prädiktor für eine stationäre Aufnahme nachgewiesen werden. Weder Geschlecht noch Alter ließen sich in unserer Kohorte mit dem Ereignis einer stationären Aufnahme in Verbindung bringen. Im nicht NME – Vergleich stellt das Alter an sich, etwa ≥ 45 Jahre, die Erkrankungsschwere und die Qualität der Gesundheitsversorgung, eine Korrelation zur Länge des stationären Aufenthaltes dar. Das zeitliche Intervall vom Beginn bis zur Diagnosestellung ergab in dieser Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang (Wang et al. 2022), wurde jedoch von Garcia-Vidal und Kolleg:innen als bedeutsam angesehen (Garcia-Vidal et al. 2021). In der von Wang et al. aufgelegten Arbeit scheint das Geschlecht keine Auswirkung auf die Hospitalisierungsrate zu zeigen. Li et al. wiesen jedoch einen positiven Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht, einem höheren Alter, Diabetes mellitus, Adipositas und mit der chronischen Niereninsuffizienz nach (Li et al. 2021). In unserem Regressionsmodell wurden NME – Diagnosen im Kontext der Hospitalisierungsrate untersucht, ein statistischer Zusammenhang ergab sich jedoch bei keiner der inkludierten Diagnosen. Im Gegensatz hierzu ließ sich für die ALS feststellen, dass Patient:innen mit dieser NME signifikant weniger hospitalisiert wurden. Dieses Ergebnis ist schwierig zu interpretieren. Entgegen anderer Annahmen zeigen unsere

Daten, dass COVID-19 für ALS - Patient:innen nicht schwerer verläuft, als für Betroffene anderer NMEs. Äquivalent der NMEs untereinander, kann der Trend zur Hospitalisierung a.e. für die Gruppe der hereditären und sonstigen NMEs, ohne statistische Signifikanz vermutet werden. Ein weiterer erwähnenswerter Umstand, die Hospitalisierung betreffend, wird in der Literatur mit einer Betrachtung der Hospitalisierungsrate über die Zeit und deren Abhängigkeit von vorherrschenden SARS-CoV-2 Virusvarianten vorgenommen. Veneti et al. verglichen hierzu insbesondere die Delta- und Omicron BA.1 – Variante und konnten dadurch den Nachweis führen, dass Omicron BA.1 mit einem 73 % geringerem Risiko der Hospitalisierung, im Vergleich zur Deltavariante, einherging (Veneti et al. 2022). In unserer Auswertung ließ sich ein ähnliches Muster feststellen, der Nachweis soll jedoch nicht Gegenstand dieser Monografie sein.

Einen ebenfalls wichtigen Faktor stellt die Einnahme von Medikamenten zur NME dar. In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Proband:innen ohne regelmäßige Einnahme von NME – Medikamenten häufiger hospitalisiert wurden. Spezifische Präparate konnten hierzu jedoch nicht identifiziert werden. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch in untersuchten Kohorten mit Multipler Sklerose festgestellt. In diesem Fall zeigten betroffene Personen ohne Multiple Sklerose Therapie, höhere Tendenzen zur stationären Aufnahme und intensivstationären Behandlung (Arrambide et al. 2021). Interessanterweise ergaben sich unter den angewendeten Kontrollvariablen Hinweise darauf, dass neben BMI und Diabetes mellitus (Hospitalisierung), zusätzlich CVDs als signifikante Größe erfasst werden konnten. Die signifikant häufigere Hospitalisierung von Proband:innen ohne Medikamenteneinnahme, ist a.e. mit der fehlenden Kontinuität einer Konsultation beim Arzt zu interpretieren. Regelmäßige Medikamenteneinnahmen bedingen eine häufigere Vorstellung beim Gesundheitsversorger. Der Abbau ambulanter Kapazitäten während der Pandemie könnte hierbei zum Ereignis häufigerer stationärer Aufnahmen geführt haben. Eine sich mit diesem Thema befassende Studie aus Japan, untersuchte retrospektiv Patient:innen mit NME innerhalb drei verschiedener Zeiträume, vor und während der Coronapandemie. Der primäre Endpunkt hierbei war eine >30 %ige Veränderung ambulanter Konsultationen des Gesundheitsversorgers, wie auch der Rehabilitationseinrichtungen. Sowohl Gesundheitsversorger als die entsprechenden auch Rehabilitationseinrichtungen wurden signifikant weniger konsultiert. Die >30 %ige Reduktion war für Rehabilitationseinrichtungen im Median stärker ausgeprägt, als für die Konsultation ärztlicher Versorgungszentren (Saito et al. 2023). Auch Maciel et al. konnten in ihren Erhebungen in Portugal mittels Fragebogen ähnliches feststellen. Aus

den Angaben der insgesamt 50 Teilnehmer:innen ließ sich ebenfalls eine verminderte Konsultation beim Gesundheitsversorger feststellen, nicht jedoch bei der Inanspruchnahme physikalischer Therapie, wenngleich sich die Art und Weise der durchgeführten Maßnahmen änderte. So führten die vom Lockdown Betroffenen häufiger Aktivitäten im Innenraum durch, konsultierten dennoch die Therapieeinrichtung oder nahmen ein digitales Therapieangebot in Anspruch (Maciel, Grossklauss, Favero and Sa 2022). Dennoch überwiegt die einschlägige Meinung, dass in Hochzeiten der Pandemie essentiell wichtige Therapieangebote und regelmäßiges Monitoring beim Gesundheitsversorger vermindert wahr genommen werden konnten und folglich zu einer Unterversorgung von Patient:innen mit NME geführt hat. Die Konsequenzen hieraus waren unter anderem Einbußen des Funktionslevels und der Lebensqualität (Di Stefano et al. 2021).

4.1.4 Medikamentöse Therapien

Ein weiterer untersuchter Endpunkt im Register war die Auswirkung von im Zusammenhang mit der NME eingenommenen Medikamenten, auf den Infektions- und Krankheitsverlauf unter SARS-CoV-2. In unserer untersuchten Kohorte ließ sich diesbezüglich keine statistisch signifikante Aussage zu Veränderungen im Krankheitsverlauf identifizieren. Im Detail wirkte sich die Verwendung NME-spezifischer Medikamente weder auf COVID-Symptome, Hospitalisierung, funktionelles Outcome (mRS), noch auf die Mortalität aus. Ursächlich hierfür ist am ehesten das heterogene Kollektiv sowie die Anwendung der bekannten Medikamentengruppen für andere zugrundeliegende Erkrankungen. So befanden sich unter den gescreenten Personen u. a. Patient:innen, welche die NME-spezifischen Medikamente zur Immunsuppression bei Lungen-, Herz- oder Nierentransplantation einnahmen und zeitgleich eine NME aufwiesen.

In der hierzu vorherrschenden Literatur werden vor allem vor dem Hintergrund autoimmun vermittelter Erkrankungen und deren Therapien, höhere Dosen Kortikosteroide, Immunmodulatoren oder anderweitig verwendete krankheitsmodifizierende Behandlungen diskutiert. Bereits 2020 wurde durch Benner und Kolleg:innen die Wirkung von Kortikosteroiden und anderen immunsuppressiven Therapien, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beleuchtet. 525 Fälle wurden international zusammengetragen und ausgewertet. Es zeigte sich, dass sowohl die

Einnahme systemischer Kortikosteroide, als auch in geringerer Wahrscheinlichkeit von Sulfasalazin mit negativen Auswirkungen auf Hospitalisierung, Krankheitsschwere und Mortalität einhergingen. Im Gegensatz hierzu, schien die Anwendung von TNF- α -Inhibitoren keine negativen Auswirkungen zu haben (Brenner et al. 2020, Hasseli et al. 2021). In einer großen Kohorte mit rheumatischer Grunderkrankung erhöhte die Einnahme von Kortikosteroiden (>10 mg/d), die Therapie mit Rituximab, Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus, signifikant wahrscheinlicher den definierten Endpunkt der Mortalität (Strangfeld et al. 2021). Eine besondere Rolle spielt in diesem Zusammenhang die B-Zell-Therapie bei Autoimmunerkrankungen. Gianfrancesco und Kolleg:innen konnten unter 600 internationalen Proband:innen ebenfalls Kortikosteroide mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate assoziieren, zeigten jedoch für weitere DMARDs oder NSAID keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko zur Hospitalisierung (Gianfrancesco et al. 2020). Levavi et al. 2021 stellten in ihrer 49 Patient:innen großen Kohorte für das B-Zell-depletierende Medikament Rituximab keine signifikanten Auswirkungen auf Hospitalisierung, intensivstationären Aufenthalt oder Mortalität fest (Levavi, Lancman and Gabrilove 2021). Betrachtet man derartige Therapien abschließend mit der fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung Multiple Sklerose (MS), wirkte sich die Anwendung von Rituximab signifikant negativ auf den Infektionsverlauf bei Covid-19 aus. Dennoch kann hierbei der Umstand der Anwendung bei progressiver Erkrankung und die damit einhergehenden Confoundervariablen, wie höheres Alter, höhere Erkrankungsschwere und Komorbiditäten, diskutiert werden (Arrambide et al. 2021). Ferner sollten die in der Literatur beschriebenen negativen Auswirkungen von Kortikosteroideinnahmen über die Cushing-Grenze hinaus ebenfalls im Kontext der Confounder betrachtet und gleichzeitig berücksichtigt werden, dass diese Medikamentengruppe in der Behandlung des COVID-19 verursachten schweren ARDS Anwendung findet und deshalb hiervon schwierig zu unterscheiden ist (El-Saber Batiha, Al-Gareeb, Saad and Al-Kuraishy 2022).

4.1.5 Outcome und Mortalität

Zur Analyse des Outcomes unserer Kohorte erfolgte die Bewertung, wie bereits im Methodik-Teil beschrieben, anhand der funktionellen Bewertungsskala „mRS“, welche sowohl vor der SARS-CoV-2 Infektion, als auch nach der Infektion erfragt und durch eine Varianzanalyse untersucht wurde. Zudem bezogenen wir u. a. die Anzahl der

Corona-Symptome mit in unsere multivariate Regressionsanalyse ein. Mithilfe der angewandten Berechnungsmodelle ließ sich der Einfluss verschiedener Variablen auf die mRS beschreiben. Konkret konnte gezeigt werden: 1.) ein steigendes Alter führt zu einer zunehmenden Verschlechterung der mRS, je höher das Alter der Proband:innen ausfiel, desto schlechter war die Funktionalität nach der Erkrankung. 2.) schienen HRST zu einem schlechteren Outcome zu führen. 3.) konnte für ein höheres Gewicht, gemessen anhand des BMI, eine Verschlechterung der mRS nachgewiesen werden, je höher der BMI, desto höher war die Punktzahl der mRS nach Infektion. 4.) 12 % unserer Patient:innen verstarben an den Folgen der Corona-Erkrankung. Interessanterweise ließ sich, wenn auch nicht statistisch signifikant, der Trend hin zu einer Verschlechterung der mRS in Verbindung mit den NMEs ALS und SMA vermuten. Weitere spezifische NMEs oder etwa konsumierte Medikamente zeigten keinen relevanten Einfluss auf das funktionelle Outcome. Statistisch signifikante Auswirkungen auf die Mortalität ließen sich in unseren verwendeten Berechnungsmodellen jedoch nicht nachweisen. Lediglich der Trend zur erhöhten Mortalität, bei vorhandener idiopathischer PNP, konnte erkannt werden. Zudem präsentierte sich die Kontrollvariable HRST signifikant positiv.

Weiterführende wissenschaftliche Publikationen zum Thema Outcome und Mortalität im Kontext der NME unter COVID-19 sind ebenfalls rar. Zahlenmäßig deutlich häufiger vertreten sind Studien und Metaanalysen ohne Fokus auf spezifische Erkrankungsgruppen oder auf Erkrankungen größerer Prävalenz.

Eine spanische Single-Center-Studie screenete beispielsweise hospitalisierte COVID-19 Patient:innen ohne spezielle Grunderkrankung. Die Faktoren Alter, CVD, erhöhtes D-Dimer, erhöhter CRP sowie die Dauer vom Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme, je kürzer, desto schlechter – waren mit einer erhöhten 30 Tage Mortalität assoziiert. Zudem wurde auf das Ereignis Mortalität nach 60/90 Tagen untersucht und eine Wahrscheinlichkeit von 11 % festgestellt, welche in etwa mit den Ergebnissen dieser Arbeit (Mortalität 12 %) übereinstimmt (Garcia-Vidal et al. 2021). Li et al. führten eine international angelegte Metaanalyse durch und thematisierten die Determinanten männliches Geschlecht, höheres Alter, Adipositas, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktoren für eine intensivstationäre Aufnahme und invasive Beatmung (Li et al. 2021).

In einer Studie mit rheumatologisch Erkrankten Proband:innen wurden zwischen 03/2020 – 11/2020 468 Fälle mit der entsprechenden Erkrankung und SARS-CoV-2 Infektion

betrachtet. Das mediane Alter betrug 57 Jahre, ein Großteil der Betroffenen war an Rheumatoider Arthritis (48 %) erkrankt. 136 Patient:innen (29 %) mussten stationär aufgenommen und hiervon 26 (5,5 %) invasiv beatmet werden. 19 Menschen (4 %) aus dieser Erhebung verstarben. Die identifizierten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Adipositas, eine vorhandene CVD und der Diabetes mellitus. Interessanterweise präsentierte sich das männliche Geschlecht vermehrt hospitalisiert und invasiv beatmet. Bei den eingeschlossenen Personen waren 11 % von moderat bis hoher Krankheitsaktivität betroffen. Von ihnen waren 11 % ambulant, 26 % stationär/nicht beatmet sowie 34 % stationär/beatmet vorstellig. In besagter Kohorte konnte hinsichtlich der Hospitalisierung ein höheres Alter, CVD, vorhandene Lungenerkrankungen, eine chronische Niereninsuffizienz (CNI), die rheumatoide Arthritis, eine hohe Krankheitsaktivität und die Einnahme von Kortikosteroiden > 5 mg/d, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden (Hasseli et al. 2021).

Eine Ausarbeitung neurologischer Kolleg:innen aus Deutschland untersuchte zur intensivstationären Aufnahme führende Faktoren, die Prävalenz und deren Einfluss auf die Inzidenz neurologischer Manifestationen bei kritisch kranken Patient:innen. 392 Fälle wurden hierzu im Zeitraum 04/2020- 09/2021 in einer Datenbank zusammengetragen. 70,7 % waren männlich, das mediane Alter betrug 65,3 Jahre, $SD \pm 3,1$ Jahre. 12,7 % der intensivstationären Patient:innen erlitten COVID-assoziierte, neurologische Störungen. Die Häufigkeiten waren: Enzephalopathie 46,2 %, zerebrovaskulär Erkrankungen 41,0 % und neu aufgetretene NME 20,4 %. Die Mortalität der schwer Erkrankten lag bei 36,0 %, das funktionelle Outcome mit einer mRS zwischen 3 und 5 bei 70,9 % zur Entlassung aus der Behandlung. Für ein schlechtes Outcome waren maßgeblich intrakranielle Blutungen und Schlaganfälle verantwortlich. An einer NME litten 80 Personen, (73,8 % männlich), die bei der Klientel vorhandenen Vorerkrankungen waren CVD (61,5 %), arterielle Hypertonie (50 %), Diabetes mellitus (26,3 %) und der funktionelle Status der NME-Patient:innen vor dem Krankenhausaufenthalt belief sich auf mRS 0 (57,6 %), mRS 1 (19,7 %), mRS 2 (9,1 %) (Dimitriadis et al. 2022). Insgesamt zeigt sich aus den genannten Studien, dass vaskuläre Risikofaktoren, männliches Geschlecht sowie ein höheres Alter, zu einem schlechteren Outcome führen können. Die demografischen Charakteristiken sind bei den vorgestellten Kohorten ähnlich.

In einer NME spezifischen Multicenter-Studie welche, wie bereits Eingangs beschrieben, durch die französischen Kolleg:innen Pisella et al. 2021 durchgeführt wurde, ergaben sich bei insgesamt 84 untersuchten Patient:innen in 58 % der Fälle keine Effekte auf die

vorhandene NME-Grunderkrankung, in 31 % der Fälle konnte eine Verschlechterung der vorhandenen Symptome gezeigt werden. Verstorben waren in der Subgruppe hierbei 11 %. Die Sterblichkeit ist mit der Mortalität unserer Studie (12 %) vergleichbar. Mit einer Exazerbation der NME wurden statistisch signifikant Adipositas und Diabetes mellitus festgestellt. Patient:innen mit Diabetes mellitus hatten zudem eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben. Die Gruppe der schwer an COVID-19 erkrankten Personen fielen insbesondere durch die Cofaktoren Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, einen eingeschränkten Mobilitätsgrad, vermehrte Schwere der NME und das Geschlecht (männlich) auf. Zudem zeigte sich die Schwere der NME und eine arterielle Hypertonie für die Entwicklung einer moderaten COVID Infektion verantwortlich. (Pisella et al. 2021). Auch in einer italienischen prospektiven Beobachtungsstudie ließ sich das männliche Geschlecht mit einer höheren Erkrankungsschwere und Todesfolge in Verbindung bringen (Garcia-Vidal et al. 2021). In unserer Abhandlung wirkte sich das Geschlecht der Proband:innen in der Regressionsrechnung nicht signifikant aus. Die einzige international angelegte Datenbank „International Neuromuscular COVID-19 Registry“ untersuchte zwischen 05/2020 bis 12/2021 315 Proband:innen mit COVID-19 und NME. Aus den gesammelten Daten konnten diverse Informationen abgeleitet werden. Höhere Wahrscheinlichkeiten an einer schweren COVID-19 Infektion zu erkranken, ergaben sich in steigender Signifikanz für Personen über das 50igste sowie in weiterer Steigerung über das 64igste Lebensjahr. Die Schwere der Erkrankung war mit den Parametern höheres Alter, respiratorische Vorerkrankungen, Adipositas, Kortikosteroideinnahme zur Zeit der Diagnosestellung und der Präsenz von > 3 Komorbiditäten assoziiert. Die Schwere der NME konnte ebenfalls mit einem ungünstigeren Verlauf der COVID-Infektion in Einklang gebracht werden, ferner führte eine schlechtere prä-mRS zu einem gleichermaßen schlechteren Outcome (Pizzamiglio et al. 2023). In dieser Monografie wurden die Komorbiditäten lediglich deskriptiv beschrieben. Die meisten Patient:innen litten an mehreren Komorbiditäten. Am häufigsten waren die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und die CVDs vorhanden. Zusammenhänge mit der mRS ließen sich in den statistischen Berechnungen mit dem Alter, mit vorliegenden HRST und der Höhe des BMI in Verbindung bringen. Richardson et al. untersuchten in Nordamerika in Verbindung mit COVID-19 5700 Betroffene, die hierbei am häufigsten vorhandenen Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie (3026; 56,6 %), Adipositas (1737; 41,7 %) und Diabetes mellitus (1808; 33,8 %). 30,7 % der betroffenen litten unter Fieber und 17,3 % an einer erhöhten

Atemfrequenz (24/min), vereinbar mit Dyspnoe (Richardson et al. 2020). Die vorhandenen Komorbiditäten gleichen sich mit denen in der Literatur eruierten Daten wie auch mit denen aus den von uns erhobenen Daten.

4.1.6 Hilfsmittel

Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich in der Betrachtung verwendeter Hilfsmittel vor und nach der COVID – Infektion. Der sich hieraus ergebene Unterschied war nur marginal vorhanden. Dennoch konnte die Anzahl Sauerstoffabhängiger Patient:innen nach COVID-19 als signifikant größer herausgearbeitet werden. Bei den unterstützenden Devices wie z.B. Schrittmacher oder Defibrillator etc., ergab sich kein messbarer Unterschied.

4.1.7 Symptome

Die multivariate Regressionsanalyse wurde zur Untersuchung der aufgenommenen Corona-Symptome herangezogen. Lediglich die NME ALS ließ sich hieraus mit einer vermehrt vorhandenen Anzahl von COVID-19 Symptomen darstellen. Überdies konnten wir das höhere Alter mit einer höheren Anzahl von COVID-19 Symptomen in Beziehung setzen. Weitere sichere Aussagen ließen unsere Daten nicht zu. Deskriptiv ergaben sich als häufig vorhandene Symptome die Beschwerden Fatigue (n=134), Dyspnoe (n=117), Fieber (n=111), Husten (n=105), Myalgien (n=50) und Kopfschmerzen (n=39). Bereits zu Beginn der Pandemie konnten Mao et al. 2020 Symptome in ähnlicher Häufigkeit nachweisen (Mao et al. 2020).

4.1.8 Internistische Komplikationen

Die häufig durch die virale Infektion zur stationären Aufnahme führenden internistischen Begleiterscheinungen stellten wir ebenfalls deskriptiv dar. Ein Anteil von 41 % unserer Kohorte wies diverse internistische Komplikationen auf. So entfielen 21 % auf die Sepsis, 18 % auf das ARDS und 16 % auf das akute Nierenversagen. 30 % stellten andere Infektionen dar. In der Recherche sind die o.g. Komplikationen häufig zu finden und werden der Pathophysiologie nach Organsystem oder aber in kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Manifestationen unterschieden (Gupta, Marzook and Ahmad 2023).

Eine Behandlung der COVID-19 Infektion erfolgte für unsere Klientel in 44 % der Fälle medikamentös. Hiervon stellten die Gruppe der Kortikosteroide mit 58 %, die am häufigsten angewendeten Medikamente dar. Zusätzlich erhoben wir die Möglichkeiten weiterer Behandlungsoptionen, welche unter den Determinanten Sauerstoff, NIV und IV

sowie in maximaler Ausprägung mit ECMO vollzogen wurde. Eine reine Sauerstoffsupplementation über Maske oder Nasensonde erfolgte in 20 % sowie mit NIV bei 5 % der Behandlungsbedürftigen. 16 % der Patient:innen wurden in unserer Kohorte invasiven Beatmungsmaßnahmen unterzogen und 5 % mussten mittels ECMO behandelt werden. Dies deckt sich mit der hierzu vorhandenen Literatur. Bertini und Kolleg:innen beschrieben in einer Metaanalyse aus 134 Studien mit 58.472 COVID-Erkrankten eine ECMO-Therapie-Häufigkeit von 4.044 Patient:innen (7 %) (Bertini et al. 2022).

4.1.9 Stärken und Schwächen der vorliegenden Monografie.

Das Covid19-nme Register stellt eine umfassende Datenerhebung im deutschsprachigen Raum dar. Die mit Hilfe verschiedener Akteure eingepflegten Datensätze lassen einen reliablen Rückschluss auf die unterrepräsentierte Gruppe der NME-Patient:innen, insbesondere auf Auswirkungen durch COVID-19 zu. Mit einer Fallzahl von 282 handelt es sich hierbei um eine der umfassendsten Datenerhebungen zu diesem Thema im nationalen Vergleich. Die Beurteilung und Übermittlung der akquirierten Datensätze oblag hierbei direkt den verantwortlichen Mitarbeiter:innen der Versorgungszentren, sodass bei den erhobenen Informationen eine angemessene Qualität sichergestellt werden konnte. Die ausgewerteten Informationen können auch im internationalen Vergleich standhalten und ähneln im Ergebnis anderen Publikationen. Dennoch handelt es sich bei der Klientel NME um eine unterrepräsentierte Subgruppe neurologischer Erkrankungen mit verhältnismäßig niedriger Prävalenz. Aufgrund geringer Fallzahlen können häufig nur begrenzt valide Aussagen zu hiermit zusammenhängenden Gegebenheiten getroffen werden. Auch in dieser Arbeit entstanden unter anderem aus den o.g. Gründen Limitationen. Die Fallzahl von 282 Proband:innen lässt allein aufgrund des geringen Umfangs für diese heterogene Erkrankungsgruppe nur eine begrenzte Aussagekraft der statistischen Erhebungen zu. Weiterhin kann es aufgrund der Datenerhebung an neurologischen Einrichtungen insbesondere an Einrichtungen mit NMZ zu einer Bias kommen, welche die Übertragbarkeit der erhobenen Ergebnisse auf andere Felder etwa der Neurologie nur bedingt verwertbar macht. Ein Großteil der erhobenen Daten wurde mit n=185 allein am UKGM Gießen erhoben, weshalb auch hierbei eine mögliche Verzerrung diskutiert werden kann. Beim UKGM Gießen handelt es sich um einen Maximalversorger, welcher in der Lage ist gesundheitlich schwer betroffene Patient:innen zu versorgen und aus diesem Umstand heraus weniger häufig leichte oder mittelschwer erkranktes Klientel behandelt. Des Weiteren handelt es sich beim Register

zwar um Daten aus dem deutschsprachigen Raum, eine valide Aussage für die gesamte DACH-Region kann aufgrund der asymmetrisch verteilten Fallzahlen dennoch nur bedingt getroffen werden. Auch die Dokumentationsqualität kann häufig als sehr heterogen und teilweise lückenhaft beschrieben werden, sodass die Erhebung größerer Fallzahlen hierdurch zusätzlich eingeschränkt worden ist.

Zusammenfassend liegt mit dieser Dissertation eine umfangreiche Datensammlung zu NME mit durchgemachter COVID-19 Infektion vor. In dieser Arbeit zeigten sich NMEs per se nicht als negative Prädiktoren für einen schwereren Verlauf der COVID-19 Erkrankung. Vielmehr stellte sich heraus, dass das Vorhandensein prädisponierender Faktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas usw. einen Risikofaktor, ähnlich wie bei der allgemeinen Bevölkerung darstellt. COVID-19 führt aber zu einer signifikanten Verschlechterung des funktionellen Status bei Patient:innen mit NME, was ggf. bleibende Einschränkungen für die Patient:innen nach sich ziehen kann.

5 Zusammenfassung

Mit dem Ausbruch der COVID – 19 Pandemie in Wuhan China, hervorgerufen durch das neuartige SARS-CoV-2 Virus, zeigten sich in einer nicht vorhersehbaren Geschwindigkeit weltweit negative Auswirkungen auf die Bevölkerung und das Gesundheitssystem. Deutsche Fachgesellschaften definierten Risikogruppen für Betroffene chronischer Erkrankungen und räumten auch für die NMEs ein erhöhtes Gefährdungspotenzial ein. Die NMEs umfassen eine Kohorte von Erkrankungsbildern, welche sowohl das periphere Nervensystem als auch die Skelettmuskulatur betreffen. Neben angeborenen Erkrankungen kann eine entsprechende Beeinträchtigung auch erworben werden, sodass selbst ein Infektionsgeschehen wie COVID-19 mit der Neuentstehung von NMEs assoziiert wurde. NMEs werden aufgrund ihrer Charakteristik wie einer Schwäche der Atemmuskulatur, mit einem schlechteren Outcome nach Infektionskasuistiken assoziiert.

Die etablierte Datenbank wurde auf der Webseite covid19-nme.com zur Verfügung gestellt. Teilnehmendes ärztliches Personal konnte Patient:innenendaten datenschutzkonform und anonym erfassen.

Im Zeitraum Januar 2021 bis zum 17.03.2023 erfolgte die Datenerhebung für das Register. Insgesamt konnten 282 Proband:innen erfasst werden. Multizentrisch ließen sich hierüber 173 stationäre und 109 ambulant behandelte Patient:innen identifizieren und statistisch auswerten. Speziell aus Gießen wurde aus einer Kohorte von 2887 mit COVID-19 infizierter Erkrankter 185 NMEs gefiltert und ebenfalls in die Datenbank aufgenommen. In 85 % der Fälle bestand die NME bereits vor der SARS-CoV-2 Infektion. Die Mortalität konnte in der erfassten Klientel mit 11 % beziffert werden. Die am häufigsten zugrundeliegende NME war die diabetische Polyneuropathie, gefolgt von Affektionen des Nervensystems durch Critical illness. Die Altersstruktur der Proband:innen umfasste im Mittel 55,25 Jahre, der durchschnittliche BMI lag bei 26,72 kg/m². Die durch COVID-19 hervorgerufene Symptombdauer dauerte im Mittelwert 19,21 Tage. In der durchgeführten Regressionsanalyse zeigten sich BMI ($p < 0,001$) und Diabetes mellitus ($p = 0,005$) positiv prädiktiv für die Wahrscheinlichkeit einer

stationären Aufnahme. Gegen NMEs eingenommene Medikamente, schienen sich nicht negativ auf die virale Infektion auszuwirken, führten jedoch im Falle KEINER medikamentösen Therapie zu vermehrt stationären Aufenthalten. Therapeutisch wurde bei NME häufig die Anwendung von Kortikosteroiden, dicht gefolgt von IVIG durchgeführt. Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Um das Outcome der Patient:innen abbilden zu können, wurde anhand der mRS eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Alter ($p= 0,023$), BMI ($p= 0,024$) und HRST ($p= 0,058$), trugen zu einer signifikanten Verschlechterung des Outcomes bei. Während der COVID-19 Erkrankung zeigten sich Fatigue, Fieber und Myalgien als häufigste Symptome. Im Krankheitsverlauf der SARS-CoV-2 Infektion auftretende Komplikationen konnten u. a. mit der Sepsis und dem ARDS identifiziert werden. Gegen COVID-19 wurden durch die Kolleg:innen am Häufigsten Kortikosteroide (58 %) angewendet, eine ECMO-Therapie erfolgte in 5 % der Fälle.

Die vorliegende Promotion skizziert, dass die Klientel NMEs mit gleichwertigen Risikofaktoren behaftet ist wie die Normalbevölkerung. Auf das funktionelle Outcome nach erlittener Coronainfektion haben ähnliche Faktoren einen negativen Einfluss, die in anderen Patient:innengruppen chronischer Erkrankungen, wie auch in der Normalbevölkerung zu finden sind. In unserer Kohorte zeichnete sich keine NME für einen signifikant schlechteren Verlauf verantwortlich. Eingenommene Medikamente konnten nicht mit einer Verschlechterung in Verbindung gebracht werden. Wenngleich aus unserer Erhebung keine eindeutige Abhebung von Patient:innen anderer Risikogruppen und der Normalbevölkerung hervorgeht, ist die Aussagekraft hierüber aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem beleuchtet diese Arbeit lediglich die ambulante oder stationäre Vorstellung sowie eine stationäre Behandlung bis zum Verlassen der Gesundheitseinrichtung nach Hause oder in die Rehabilitationsmaßnahme. Die Funktionalität im Alltag nach Entlassung, erfasst die Studie jedoch nicht. Die Notwendigkeit weiterer Forschung besteht auch nach Ende der Pandemie mit hoher Dringlichkeit, um der unterrepräsentierten Patient:innengruppe gerecht zu werden.

6 Summary

Following the recent COVID-19 outbreak a negative impact on populations and health-care systems worldwide could be observed. Noticeably, governments, economies and healthcare struggled, due to the rapid spreading of the virus, with mastery of the crisis.

In an attempt to triage patients, German health professional societies defined high risk groups, including patients with neuromuscular diseases (NMDs). Among this specific group were patients with impaired peripheral nervous system as well as their skeletal muscular system. During the beginning of COVID-19 in 2020 it was expected by German health professional societies that due to its impact on the respiratory system prior weakness of muscles related to breathing would show a worse outcome for these patients.

The established database was launched on the website covid19-nme.com. Participating medical staff were able to collect patient data anonymously and privacy protected.

Data collection took place between January 2021 and March 17, 2023. Within this period a total of 282 data sets could be recorded. In a multicenter study, 173 inpatients and 109 outpatients were identified and statistically evaluated. For the University Hospital Giessen, 185 NMDs were filtered from a cohort of 2887 patients diagnosed with COVID-19 and also included in the database. In 85 % of the cases, the NMD existed before the SARS-CoV-2 infection. The mortality rate in our cohort was 11 %. The most common underlying NMD was diabetic polyneuropathy, followed by affections of the nervous system due to critical illness (Intensive care unit-acquired weakness, ICUAW; CIP, Critical illness-polyneuropathy; CIM, Critical illness-myopathy). The mean duration of symptoms caused by COVID-19 was 19.21 days. In the regression analysis performed, BMI ($p < 0.001$) and diabetes mellitus ($p = 0.005$) were positively predictive for the event of hospitalization. Medications taken for NMEs did not appear to have a negative effect on the COVID-19 infection, however resulted in increased hospitalizations in the case of NO drug therapy. Therapeutic use of corticosteroids was common in NMEs, followed closely by IVIG. No significant association with mortality was found in our study. To assess the outcome of the patients, a repeated measures ANOVA was performed using the mRS. Age ($p = 0.023$), BMI ($p = 0.024$) and HRST ($p = 0.058$) contributed to a

significant worsening of the outcome. During COVID-19 infection, fatigue, fever, and myalgia appeared as the most common symptoms; complications that could be identified as occurring during the course of SARS-CoV-2 infection included Sepsis and ARDS. As specific COVID-19 treatment, corticosteroids (58 %) were used most frequently by the colleagues, ECMO therapy was used in 5 % of the cases.

Our observations showed similar risk factors for the general population and patients with congenital or acquired NMDs. Regarding the functional outcome during COVID-19 infection similar factors showed a negative impact on patient wellbeing. Most notable, comorbidities (metabolic disease, obesity, CVD, etc.) are of negative impact.

Our findings are that, once patients are statistically corrected for known risk factors of other kind, NMDs showed no significant worse outcome to the general population. Similarly, prior medication intake during NMDs-therapie showed no worse outcome.

Nevertheless, these results have to be taken into critical review considering the small sample size. Additionally, this study was limited to observing data regarding inpatient and outpatient management in a hospital. Of further interest is patient wellbeing in rehabilitation therapy, in a daily setting as well as functional parameters in the middle and long term. Further study of this topic is urgently necessary in order to assess this underrepresented patient group.

7 Abbildungen und Verzeichnisse

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Screenshot Webseite Auswahlmöglichkeit versch. Zielgruppen	31
Abbildung 2 Screenshot Webseite Übersichtsseite Register.....	31
Abbildung 3 Registrierungsfenster, Angabe persönlicher Daten.....	32
Abbildung 4 Registrierungsfenster, weitere Informationen.....	33
Abbildung 5 Webseite Wahlmöglichkeit nach registriertem Log-in	33
Abbildung 6 Eintragungen in die Datenbank, Anonymer Identifikator.....	34
Abbildung 7 Eingabefeld bei Datenerfassung.....	35
Abbildung 8 Datenakquise	35
Abbildung 9 Ablauf der Dateneingabe.....	36
Abbildung 10 die 3 Sektionen der Dateneingabe.....	38
Abbildung 11 Beispiel Datenerfassung, demografische Angaben.....	40
Abbildung 12 Datenerfassung Auswahlmöglichkeiten NME	42
Abbildung 13 Datenerfassung Auswahlmöglichkeiten Medikamente NME.....	43
Abbildung 14 Medikamentöse Therapie NME	44
Abbildung 15 Komorbiditäten	47
Abbildung 16 Informationsquellen Datenauswertung Gießen.....	51
Abbildung 17 Ablauf Eingabe Gießener Patient:innen.....	52
Abbildung 18 Fallzahlen Register.....	55
Abbildung 19 Diagnosestellung NME	58
Abbildung 20 Erfasste NMEs im Register	59
Abbildung 21 erfasste Komorbiditäten	66
Abbildung 22 Noxen	67
Abbildung 23 COVID-19-Symptome	68
Abbildung 24 Internistische Komplikationen	69

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Items demografische Daten	39
Tabelle 2 Items Eingeschlossene NME.....	40
Tabelle 3 Zeitpunkt Diagnosestellung NME.....	43
Tabelle 4 Items Medikamente NME	43
Tabelle 5 mRS.....	45
Tabelle 6 Items in Anlehnung an die mRS	45
Tabelle 7 Items Hilfsmittel.....	46
Tabelle 8 Items Therapiedevices NME.....	46
Tabelle 9 Item CK-Erhöhung	47
Tabelle 10 Items Noxen	47
Tabelle 11 Items Impfstatus	48
Tabelle 12 Items Covid-19.....	48
Tabelle 13 Items Covid-19 Diagnose und Symptome	49
Tabelle 14 Items Covid-19 spezifische Therapie.....	49
Tabelle 15 O ₂ -Versorgung.....	50
Tabelle 16 ECMO-Behandlung.....	50
Tabelle 17 Beispiel - Datensatz identifizierter Patient:innen.....	52
Tabelle 18 Fallzahlen Register gesamt und UKGM Gießen.....	56
Tabelle 19 Ethnie der Erfassten Patient:innen	56
Tabelle 20 Anteile der Bundesländer	57
Tabelle 21 Fallzahlen ambulant/stationär Gießen/Gesamt.....	58
Tabelle 22 Übersichtstabelle Screening	60
Tabelle 23 verordnete Medikamente NME.....	63
Tabelle 24 unterstützende Therapiedevices	64
Tabelle 25 Hilfsmittel im Vergleich vor und nach SARS-CoV-2 Infektion.....	65
Tabelle 26 Impfung nach STIKO-Empfehlung.....	67
Tabelle 27 Relevante CK-Erhöhung	68
Tabelle 28 Medikamentöse Therapie SARS-CoV-2.....	70
Tabelle 29 nicht medikamentöse Therapie Covid-19	70
Tabelle 30 ECMO-Behandlung N.....	71

7.3 Literaturverzeichnis

- Abbott, C. A., R. A. Malik, E. R. Van Ross, J. Kulkarni & A. J. Boulton (2011) Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes care*, 34, 2220-2224.
- Adams, S. H., M. J. Park, J. P. Schaub, C. D. Brindis & C. E. Irwin, Jr. (2020) Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness-Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health*, 67, 362-368.
- Ahmad, S. J., C. M. Feigen, J. P. Vazquez, A. J. Kobets & D. J. Altschul (2022) Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci*, 21, 77.
- Alcantara, M. & H. D. Katzberg (2022) GBS and COVID-19: Untangling the Knots. *Can J Neurol Sci*, 49, 1-2.
- Alexanderson, H., L. A. Munters, M. Dastmalchi, I. Loell, M. Heimbürger, C. H. Opava & I. E. Lundberg (2014) Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis -- a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. *J Rheumatol*, 41, 1124-32.
- Allen, J. A. & R. A. Lewis (2015) CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*, 85, 498-504.
- Amato, A. A. & J. Russell (2009) Toxic myopathies. *Iatrogenic Neuromuscular Disorders*, 11.
- Anagnos, A., R. L. Ruff & H. J. Kaminski (1997) Endocrine neuromyopathies. *Neurologic clinics*, 15, 673-696.
- Angus, D. C., W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo & M. R. Pinsky (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29, 1303-1310.
- Arrambide, G., M. A. Llana-Gonzalez, L. Costa-Frossard Franca, V. Meca-Lallana, E. F. Diaz, I. Moreno-Torres, J. M. Garcia-Dominguez, G. Ortega-Suero, L. Ayuso-Peralta, M. Gomez-Moreno, J. J. Sotoca-Fernandez, A. B. Caminero-Rodriguez, L. A. Rodriguez de Antonio, M. Corujo-Suarez, M. A. Otano-Martinez, F. C. Perez-Miralles, V. Reyes-Garrido, T. Ayuso-Blanco, J. J. Balseiro-Gomez, M. Munoz-Pasadas, I. Perez-Molina, C. Arnal-Garcia, A. Domingo-Santos, C. Guijarro-Castro, C. Iniguez-Martinez, N. Tellez Lara, F. Castellanos-Pinedo, T. Castillo-Trivino, D. M. Cerdan-Santacruz, A. Perez-Sempere, B. S. Torres, A. Alvarez de Arcaya, E. Costa-Arpin, E. Duran-Ferreras, M. Fragoso-Martinez, M. Gonzalez-Platas, L. Landete Pascual, J. Millan-Pascual, C. Oreja-Guevara & J. E. Meca-Lallana (2021) SARS-CoV-2 Infection in Multiple Sclerosis: Results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8.
- Aschman, T., J. Schneider, S. Greuel, J. Meinhardt, S. Streit, H. H. Goebel, I. Buttnerova, S. Elezkurtaj, F. Scheibe, J. Radke, C. Meisel, C. Drost, H. Radbruch, F. L. Heppner, V. M. Corman & W. Stenzel (2021) Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. *JAMA Neurol*, 78, 948-960.
- Audic, F. & C. Barnerias (2020) Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). *Archives de Pédiatrie*, 27, 7S15-7S17.

- Austin, J. H. (1958) Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment: with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain*, 81, 157-192.
- Bagnato, S., C. Boccagni, G. Marino, C. Prestandrea, T. D'Agostino & F. Rubino (2020) Critical illness myopathy after COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 276-278.
- Barp, A., F. Gerardi, A. Lizio, V. A. Sansone & C. Lunetta (2020) Emerging drugs for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a focus on recent phase 2 trials. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 25, 145-164.
- Bartoccioni, E., F. Scuderi, G. M. Minicuci, M. Marino, F. Ciaraffa & A. Evoli (2006) Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*, 67, 505-507.
- Bauer, M., H. V. Groesdonk, F. Preissing, P. Dickmann, T. Vogelmann & H. Gerlach (2021) Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Der Anaesthesist*.
- Belhasan, D. C. & M. Akaaboune (2020) The role of the dystrophin glycoprotein complex on the neuromuscular system. *Neurosci Lett*, 722, 134833.
- Bertini, P., F. Guarracino, M. Falcone, P. Nardelli, G. Landoni, M. Nocchi & G. Paternoster (2022) ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 36, 2700-2706.
- Bhai, S. (2021) Diagnosing Metabolic Myopathies. *Practical Neurology*.
- Böhmer, M. M., U. Buchholz, V. M. Corman, M. Hoch, K. Katz, D. V. Marosevic, S. Böhm, T. Woudenberg, N. Ackermann, R. Konrad, U. Eberle, B. Treis, A. Dangel, K. Bengs, V. Fingerle, A. Berger, S. Hörmansdorfer, S. Ippisch, B. Wicklein, A. Grahl, K. Pörtner, N. Müller, N. Zeitlmann, T. S. Boender, W. Cai, A. Reich, M. An der Heiden, U. Rexroth, O. Hamouda, J. Schneider, T. Veith, B. Mühlemann, R. Wölfel, M. Antwerpen, M. Walter, U. Protzer, B. Liebl, W. Haas, A. Sing, C. Drosten & A. Zapf (2020) Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis*, 20, 920-928.
- Bohmwald, K., N. M. Gálvez, M. Ríos & A. M. Kalergis (2018) Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 386.
- Bojkova, D., K. Klann, B. Koch, M. Widera, D. Krause, S. Ciesek, J. Cinatl & C. Münch (2020) Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature*, 583, 469-472.
- Bradley, B. T., H. Maioli, R. Johnston, I. Chaudhry, S. L. Fink, H. Xu, B. Najafian, G. Deutsch, J. M. Lacy, T. Williams, N. Yarid & D. A. Marshall (2020) Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*, 396, 320-332.
- Brand, M. D. & D. G. Nicholls (2011) Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J*, 435, 297-312.
- Brenner, E. J., R. C. Ungaro, R. B. Geary, G. G. Kaplan, M. Kissous-Hunt, J. D. Lewis, S. C. Ng, J. F. Rahier, W. Reinisch, F. M. Ruemmele, F. Steinwurz, F. E. Underwood, X. Zhang, J. F. Colombel & M. D. Kappelman (2020) Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology*, 159, 481-491 e3.
- Brettschneider, J., K. Del Tredici, J. B. Toledo, J. L. Robinson, D. J. Irwin, M. Grossman, E. Suh, V. M. Van Deerlin, E. M. Wood, Y. Baek, L. Kwong, E. B. Lee, L. Elman, L. McCluskey, L. Fang, S. Feldengut, A. C. Ludolph, V. M. Lee,

- H. Braak & J. Q. Trojanowski (2013) Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 74, 20-38.
- Briani, C., A. Doria, P. Sarzi-Puttini & M. C. Dalakas (2006) Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*, 39, 161-70.
- Brooks, B. R., R. G. Miller, M. Swash, T. L. Munsat & D. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron (2000) El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 1, 293-9.
- Brown, R. H. & A. Al-Chalabi (2017) Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*, 377, 162-172.
- Bruins, T. E., M. M. van Veen, P. M. Werker, P. U. Dijkstra & D. C. Broekstra (2021) Associations between clinician-graded facial function and patient-reported quality of life in adults with peripheral facial palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 147, 717-728.
- Buchthal, F. & P. Z. Olsen (1970) Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain*, 93, 15-30.
- Burrell, J. R., G. M. Halliday, J. J. Kril, L. M. Ittner, J. Götz, M. C. Kiernan & J. R. Hodges (2016) The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *The Lancet*, 388, 919-931.
- Buruma, O. & J. Schipperheyn (1981) Hypokalemic periodic paralysis or hypokalemic muscle weakness? *Archives of Neurology*, 38, 326-326.
- Callaghan, B. C., R. S. Price, K. S. Chen & E. L. Feldman (2015) The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*, 72, 1510-8.
- Callen, J. P. (2000) Dermatomyositis. *The Lancet*, 355, 53-57.
- Cannon, S. C. (2015) Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol*, 5, 761-90.
- Cardelli, C., G. Zanframundo, L. Cometi, E. Marcucci, A. Biglia, L. Cavagna & S. Barsotti (2022) Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2021. *Clin. Exp. Rheumatol*, 40, 199-209.
- Cardona, G. C., L. D. Q. Pájaro, I. D. Q. Marzola, Y. R. Villegas & L. R. M. Salazar (2020) Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *Journal of the neurological sciences*, 412, 116824.
- Carr, A. S., C. R. Cardwell, P. O. McCarron & J. McConville (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*, 10, 1-9.
- Carrillo-Larco, R. M., C. Altez-Fernandez, S. Ravaglia & J. A. Vizcarra (2020) COVID-19 and Guillain-Barre syndrome: a systematic review of case reports. *Wellcome Open Research*, 5, 107.
- Cassandrini, D., R. Trovato, A. Rubegni, S. Lenzi, C. Fiorillo, J. Baldacci, C. Minetti, G. Astrea, C. Bruno, F. M. Santorelli & M. Italian Network on Congenital (2017) Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr*, 43, 101.
- Cavel-Greant, D., F. Lehmann-Horn & K. Jurkat-Rott (2012) The impact of permanent muscle weakness on quality of life in periodic paralysis: a survey of 66 patients. *Acta Myologica*, 31, 126.
- Chabanon, A., A. M. Seferian, A. Daron, Y. Péréon, C. Cances, C. Vuillerot, L. De Waele, J.-M. Cuisset, V. Laugel & U. Schara (2018) Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*, 13, e0201004.

- Chan-Nguyen, S., M. Karacam, B. Ritsma & R. Appireddy (2022) Patient perceptions on the virtual amyotrophic lateral sclerosis clinic during COVID-19. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 49, 618-622.
- Chang, X., N. I. Ismail, A. Rahman, D. Xu, R. W. Y. Chan, S. G. Ong & S. B. Ong (2022) Long COVID-19 and the Heart: Is Cardiac Mitochondria the Missing Link? *Antioxid Redox Signal*.
- Chang, Y.-S., J. E. Choi, S. W. Kim, S.-Y. Baek & Y.-S. Cho (2016) Prevalence and associated factors of facial palsy and lifestyle characteristics: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *BMJ open*, 6, e012628.
- Charles, G., C. Zheng, F. Lehmann-Horn, K. Jurkat-Rott & J. Levitt (2013) Characterization of hyperkalemic periodic paralysis: a survey of genetically diagnosed individuals. *Journal of Neurology*, 260, 2606-2613.
- Chelly, J. & I. Desguerre (2013) Progressive muscular dystrophies. *Handb Clin Neurol*, 113, 1343-66.
- Chemello, F., R. Bassel-Duby & E. N. Olson (2020) Correction of muscular dystrophies by CRISPR gene editing. *J Clin Invest*, 130, 2766-2776.
- Chen, J., H. Lu, G. Melino, S. Boccia, M. Piacentini, W. Ricciardi, Y. Wang, Y. Shi & T. Zhu (2020) COVID-19 infection: the China and Italy perspectives. *Cell death & disease*, 11, 1-17.
- Chen, X., S. Laurent, O. A. Onur, N. N. Kleineberg, G. R. Fink, F. Schweitzer & C. Warnke (2021) A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*, 268, 392-402.
- Chiò, A., D. Cocito, E. Bottacchi, C. Buffa, M. Leone, F. Plano, R. Mutani & A. Calvo (2007) Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 1349-1353.
- Chiò, A., M. Pagani, F. Agosta, A. Calvo, A. Cistaro & M. Filippi (2014) Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *The Lancet Neurology*, 13, 1228-1240.
- Chng, S., Y. Wong, J. Hui, H. Wong, H. Ong & D. Goh (2003) Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III. *Journal of paediatrics and child health*, 39, 673-676.
- Chou, A. F. (1987) Incidence, clinical features, and prognosis in bell's palsy, Rochester, Minnesota 1968–1982: Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, et al. *Ann Neurol* 1986; 20: 622–627. *The Journal of Emergency Medicine*, 5, 345.
- Chused, T. M., S. S. Kassan, G. Opelz, H. M. Moutsopoulos & P. I. Terasaki (1977) Sjögren's syndrome associated with HLA-Dw3. *New England Journal of Medicine*, 296, 895-897.
- Claeys, K. G. (2020) Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*, 62, 297-302.
- Cohen, B. H. (2019) Mitochondrial and metabolic myopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25, 1732-1766.
- Conti-Fine, B. M., M. Milani & H. J. Kaminski (2006) Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*, 116, 2843-54.
- Coratti, G., S. Messina, S. Lucibello, M. C. Pera, J. Montes, A. Pasternak, F. Bovis, J. Exposito Escudero, E. S. Mazzone & A. Mayhew (2020) Clinical variability in spinal muscular atrophy type III. *Annals of neurology*, 88, 1109-1117.
- Costa, J., M. Swash & M. de Carvalho (2012) Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*, 69, 1410-6.

- Costamagna, G., E. Abati, N. Bresolin, G. P. Comi & S. Corti (2021) Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol*, 268, 1580-1591.
- Cui, H. & X. Zhang (2022) Thyrotoxic myopathy: research status, diagnosis, and treatment. *Endokrynol Pol*, 73, 157-162.
- D'Amico, A., E. Mercuri, F. D. Tiziano & E. Bertini (2011) Spinal muscular atrophy. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 1-10.
- Dalakas, M. C. (2009) Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 832-8.
- Dalakas, M. C. (2015) Inflammatory muscle diseases. *New England Journal of Medicine*, 372, 1734-1747.
- Dalakas, M. C. (2020) Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7, e781.
- Dalkilic, I. & L. M. Kunkel (2003) Muscular dystrophies: genes to pathogenesis. *Curr Opin Genet Dev*, 13, 231-8.
- Darras, B. T. & N. R. Friedman (2000) Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatric neurology*, 22, 87-97.
- Del Sorbo, L. & A. S. Slutsky (2011) Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Current Opinion in Critical Care*, 17, 1-6.
- Di Stefano, V., G. Battaglia, V. Giustino, A. Gagliardo, M. D'Aleo, O. Giannini, A. Palma & F. Brighina (2021) Significant reduction of physical activity in patients with neuromuscular disease during COVID-19 pandemic: the long-term consequences of quarantine. *J Neurol*, 268, 20-26.
- Diagnosis, E. T. F. o., S. Management of Amyotrophic Lateral, P. M. Andersen, S. Abrahams, G. D. Borasio, M. de Carvalho, A. Chio, P. Van Damme, O. Hardiman, K. Kollewe, K. E. Morrison, S. Petri, P. F. Pradat, V. Silani, B. Tomik, M. Wasner & M. Weber (2012) EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 19, 360-75.
- Diaz-Manera, J., C. Hewamadduma, G. Meola, F. Montagnese, U. Nowak, R. Pleticha, S. Sacconi, P. von Gallwitz & A. Zozulya-Weidenfeller (2021) CHANNELOPATHIES AND RELATED DISORDERS: EP. 222 The impact of non-dystrophic myotonia on patients and caregivers quality of life (IMPACT) survey results. *Neuromuscular Disorders*, 31, S116-S117.
- Dimitriadis, K., J. Meis, H. Neugebauer, K. Barlind, B. Neumann, G. Gahn, P. Lochner, B. Knier, S. Lindemann, K. W. Suhs, K. Szabo, T. Pfefferkorn, I. Schirotzek, T. Freilinger, B. Burc, A. Gunther, M. Wittstock, P. Schramm, G. Reimann, J. Godau, G. Nagy, F. B. Koenig, F. Essig, H. Klinker, C. Hartmann, M. L. Schmidbauer, T. Steinberg, L. Lefterova, C. Klose, J. Bosel & I. s. group (2022) Neurologic manifestations of COVID-19 in critically ill patients: results of the prospective multicenter registry PANDEMIC. *Crit Care*, 26, 217.
- Doughty, C. T. & A. A. Amato (2019) Toxic myopathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 25, 1712-1731.
- Duan, D., N. Goemans, S. Takeda, E. Mercuri & A. Aartsma-Rus (2021) Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 13.
- Dubé, M., A. Le Coupanec, A. H. Wong, J. M. Rini, M. Desforges & P. J. Talbot (2018) Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *Journal of virology*, 92, e00404-18.

- Edward J Boyko, D. J. M. S. K., Lorenzo Piemonte, Phil Riley Pouya Saeedi, Hong Sun (2021) IDF Atlas 10th Edition. *IDF Atlas*, 10th Edition.
- Eftimov, F., M. Vermeulen, P. Van Doorn, E. Brusse & I. Van Schaik (2012) Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology*, 78, 1079-1084.
- Eggermann, K., D. Gläser, A. Abicht & B. Wirth (2020) Spinal muscular atrophy (5qSMA): best practice of diagnostics, newborn screening and therapy. *Medizinische Genetik*, 32, 263-272.
- EKSTRAND, T. (1979) Bell's palsy: prognostic accuracy of case history, sialometry and taste impairment. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 4, 183-196.
- El-Saber Batiha, G., A. I. Al-Gareeb, H. M. Saad & H. M. Al-Kuraishy (2022) COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. *Inflammopharmacology*, 30, 1189-1205.
- Emery, A. E. (2002) The muscular dystrophies. *Lancet*, 359, 687-95.
- Emery, A. E., I. Hausmanowa-Petrusewicz, A. M. Davie, S. Holloway, R. Skinner & J. Borkowska (1976) International collaborative study of the spinal muscular atrophies: Part 1. Analysis of clinical and laboratory data. *Journal of the Neurological Sciences*, 29, 83-94.
- Ernste, F. C. & A. M. Reed (2013) Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc*, 88, 83-105.
- Fan, E., D. Brodie & A. S. Slutsky (2018) Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 319, 698-710.
- Fan, L., S. Ma, Y. Yang, Z. Yan, J. Li & Z. Li (2019) Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurological research*, 41, 45-51.
- Feldman, E. L., B. C. Callaghan, R. Pop-Busui, D. W. Zochodne, D. E. Wright, D. L. Bennett, V. Bril, J. W. Russell & V. Viswanathan (2019) Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 41.
- Fernandez-Sola, J., V. R. Preedy, C. H. Lang, E. Gonzalez-Reimers, M. Arno, J. C. Lin, H. Wiseman, S. Zhou, P. W. Emery, T. Nakahara, K. Hashimoto, M. Hirano, F. Santolaria-Fernandez, T. Gonzalez-Hernandez, F. Fatjo, E. Sacanella, R. Estruch, J. M. Nicolas & A. Urbano-Marquez (2007) Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 31, 1953-62.
- Ferrando, C., F. Suarez-Sipmann, R. Mellado-Artigas, M. Hernández, A. Gea, E. Arruti, C. Aldecoa, G. Martínez-Pallí, M. A. Martínez-González, A. S. Slutsky, J. Villar, C. Ferrando, Graciela, P. Martínez, J. Mercadal, G. Muñoz, R. Mellado, A. Jacas, M. Vendrell, G. Sánchez-Etayo, A. Alcón, I. Belda, M. Agustí, A. Carramiñana, I. Gracia, M. Panzeri, I. León, J. Balust, R. Navarro, M. J. Arguís, M. J. Carretero, C. Ibáñez, J. Perdomo, A. López, M. López, T. Cuñat, M. Ubré, A. Ojeda, A. Calvo, E. Rivas, P. Hurtado, R. Pujol, N. Martín, J. Tercero, P. Sanahuja, M. Magaldi, M. Coca, E. del Rio, J. Martínez-Ocon, P. Masgoret, A. Caballero, R. Risco, L. Gómez, N. de Riva, A. Ruiz, Beatriz, Tena, S. Jaramillo, J. M. Balibrea, F. B. de Lacy, A. Otero, A. Ibarzabal, R. Bravo, A. Carreras, D. Martín-Barreda, A. J. Alias, M. Balaguer, J. Aliaga, A. Almuedo, J. R. Alonso, R. Andrea, G. S. Angelès, M. Arias, F. Aziz, J. R. Badía, E. Barbeta, T. Torres, G. Batiste, P. Benet, X. Borrat, M. Borrell, E. Bragulat, I. Carmona, M. Castellà, P. Castro, J. Ceravalls, O. Comino, C. Cucciniello, C. De Deray, O. De Diego, P. De la Matta, M. Farrero, J. Fernández, S. Fernández, A. Fernández, M. Ferrer, A. Fervienza, M. T. Forga, D. Forné, C. Galán, et al. (2020) Clinical features,

- ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Medicine*, 46, 2200-2211.
- Ferrari, R., D. Kapogiannis, E. D Huey & P. Momeni (2011) FTD and ALS: a tale of two diseases. *Current Alzheimer Research*, 8, 273-294.
- Finsterer, J. (2020) Update Review about Metabolic Myopathies. *Life (Basel)*, 10.
- Flanigan, K. M. (2014) Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin*, 32, 671-88, viii.
- Fokke, C., B. van den Berg, J. Drenthen, C. Walgaard, P. A. van Doorn & B. C. Jacobs (2014) Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*, 137, 33-43.
- Fontaine, B. (2008) Periodic paralysis. *Adv Genet*, 63, 3-23.
- Fortin, E., D. M. Cestari & D. H. Weinberg (2018) Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Current opinion in ophthalmology*, 29, 477-484.
- Fournier, E., M. Arzel, D. Sternberg, S. Vicart, P. Laforet, B. Eymard, J. C. Willer, N. Tabti & B. Fontaine (2004) Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol*, 56, 650-61.
- Fowler, M. J. (2008) Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26.
- Fujak, A., W. Raab, A. Schuh, S. Richter, R. Forst & J. Forst (2013) Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC musculoskeletal disorders*, 14, 1-5.
- Gable, K. L. & J. T. Guptill (2019) Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. *Front Immunol*, 10, 3052.
- Gao, Y.-d., M. Ding, X. Dong, J.-j. Zhang, A. Kursat Azkur, D. Azkur, H. Gan, Y.-l. Sun, W. Fu, W. Li, H.-l. Liang, Y.-y. Cao, Q. Yan, C. Cao, H.-y. Gao, M.-C. Brügggen, W. van de Veen, M. Sokolowska, M. Akdis & C. A. Akdis (2021) Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76, 428-455.
- Garcia-Vidal, C., A. Cozar-Llisto, F. Meira, G. Duenas, P. Puerta-Alcalde, C. Cilloniz, N. Garcia-Pouton, M. Chumbita, C. Cardozo, M. Hernandez, V. Rico, M. Bodro, L. Morata, P. Castro, A. Almuedo-Riera, F. Garcia, J. Mensa, J. Antonio Martinez, G. Sanjuan, A. Torres, J. M. Nicolas, A. Soriano & C. O.-r. group (2021) Trends in mortality of hospitalised COVID-19 patients: A single centre observational cohort study from Spain. *Lancet Reg Health Eur*, 3, 100041.
- George, K. K. & R. Pourmand (1997) Toxic myopathies. *Neurologic clinics*, 15, 711-730.
- Giacobbo, A., M. A. S. Rodrigues, J. Zoppas Ferreira, A. M. Bernardes & M. N. de Pinho (2021) A critical review on SARS-CoV-2 infectivity in water and wastewater. What do we know? *Science of The Total Environment*, 774, 145721.
- Gianfrancesco, M., K. L. Hyrich, S. Al-Adely, L. Carmona, M. I. Danila, L. Gossec, Z. Izadi, L. Jacobsohn, P. Katz, S. Lawson-Tovey, E. F. Mateus, S. Rush, G. Schmajuk, J. Simard, A. Strangfeld, L. Trupin, K. D. Wysham, S. Bhana, W. Costello, R. Grainger, J. S. Hausmann, J. W. Liew, E. Sirotych, P. Sufka, Z. S. Wallace, J. Yazdany, P. M. Machado, P. C. Robinson & C.-G. R. Alliance (2020) Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 79, 859-866.
- Gilhus, N. E. (2016) Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*, 375, 2570-2581.

- Gourraud, P. A., H. F. Harbo, S. L. Hauser & S. E. Baranzini (2012) The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological reviews*, 248, 87-103.
- Greenberg, S. A., J. L. Pinkus, S. W. Kong, C. Baecher-Allan, A. A. Amato & D. M. Dorfman (2019) Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *Brain*, 142, 2590-2604.
- Grob, D., N. Brunner, T. Namba & M. Pagala (2008) Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 37, 141-149.
- Guarner, J. (2020) Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 153, 420-421.
- Guenther, U. P., R. Varon, M. Schlicke, V. Dutrannoy, A. Volk, C. Hübner, K. von Au & M. Schuelke (2007) Clinical and mutational profile in spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD): defining novel phenotypes through hierarchical cluster analysis. *Human mutation*, 28, 808-815.
- Guglieri, M., V. Straub, K. Bushby & H. Lochmuller (2008) Limb-girdle muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol*, 21, 576-84.
- Guidon, A. C. & A. A. Amato (2020) COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, 94, 959-969.
- Guilmot, A., S. M. Sloopjes, A. Sellimi, M. Bronchain, B. Hanseeuw, L. Belkhir, J. C. Yombi, J. De Greef, L. Pothen & H. Yildiz (2020) Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *Journal of neurology*, 1-7.
- Guiraud, S., A. Aartsma-Rus, N. M. Vieira, K. E. Davies, G. J. van Ommen & L. M. Kunkel (2015) The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 16, 281-308.
- Gupta, A., H. Marzook & F. Ahmad (2023) Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med*, 23, 313-331.
- Gupta, S., M. K. Jawanda, N. Taneja & T. Taneja (2021) A systematic review of Bell's Palsy as the only major neurological manifestation in COVID-19 patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 90, 284-292.
- Guptill, J. T., D. B. Sanders & A. Evoli (2011) Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*, 44, 36-40.
- Guzzi, P. H., D. Mercatelli, C. Ceraolo & F. M. Giorgi (2020) Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. *J Clin Med*, 9.
- Gwathmey, K. G. & T. M. Burns (2015) Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*, 35, 327-39.
- Gyori, E., C. Przestrzelski, I. Pona, M. Hagmann, T. Rath, C. Radtke & C. J. Tzou (2018) Quality of life and functional assessment of facial palsy patients: A questionnaire study. *Int J Surg*, 55, 92-97.
- Habibzadeh, P. & E. K. Stoneman (2020) The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med*, 11, 65-71.
- Hafsteinsdottir, B. & E. Olafsson (2016) Incidence and natural history of idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a population-based study in Iceland. *European neurology*, 75, 263-268.
- Handberg, C., U. Werlauff, A. L. Hojberg & L. F. Knudsen (2021) Impact of the COVID-19 pandemic on biopsychosocial health and quality of life among Danish children and adults with neuromuscular diseases (NMD)-Patient reported outcomes from a national survey. *PLoS One*, 16, e0253715.

- Harapan, B. N. & H. J. Yoo (2021) Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *Journal of Neurology*.
- Hardiman, O., A. Al-Chalabi, A. Chio, E. M. Corr, G. Logroscino, W. Robberecht, P. J. Shaw, Z. Simmons & L. H. Van Den Berg (2017) Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews Disease primers*, 3, 1-19.
- Harding, A. & P. Thomas (1980) Hereditary distal spinal muscular atrophy: a report on 34 cases and a review of the literature. *Journal of the neurological sciences*, 45, 337-348.
- Hasseli, R., U. Mueller-Ladner, B. F. Hoyer, A. Krause, H. M. Lorenz, A. Pfeil, J. Richter, M. Schafer, T. Schmeiser, A. Strangfeld, H. Schulze-Koops, R. E. Voll, C. Specker & A. C. Regierer (2021) Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*, 7.
- Hasseli, R., U. Mueller-Ladner, T. Schmeiser, B. F. Hoyer, A. Krause, H. M. Lorenz, A. C. Regierer, J. G. Richter, A. Strangfeld, R. E. Voll, A. Pfeil, H. Schulze-Koops & C. Specker (2020) National registry for patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2 in Germany (ReCoVery): a valuable mean to gain rapid and reliable knowledge of the clinical course of SARS-CoV-2 infections in patients with IRD. *RMD Open*, 6.
- Haulman, A., A. Geronimo, A. Chahwala & Z. Simmons (2020) The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve*, 61, 682-691.
- Hébert, H. L., A. Veluchamy, N. Torrance & B. H. Smith (2017) Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain*, 158, 560.
- Heller, S. A., R. Shih, R. Kalra & P. B. Kang (2020) Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 61, 436-448.
- Hendricks, T. M., M. T. Bhatti, D. O. Hodge & J. J. Chen (2019) Incidence, epidemiology, and transformation of ocular myasthenia gravis: a population-based study. *American journal of ophthalmology*, 205, 99-105.
- Heymann, D. L. & N. Shindo (2020) COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*, 395, 542-545.
- Hofbauer, M., S. Wiesener, H. Babbe, A. Roers, H. Wekerle, K. Dornmair, R. Hohlfeld & N. Goebels (2003) Clonal tracking of autoaggressive T cells in polymyositis by combining laser microdissection, single-cell PCR, and CDR3-spectratype analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 4090-4095.
- Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T. S. Schiergens, G. Herrler, N.-H. Wu & A. Nitsche (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181, 271-280. e8.
- Holm-Yildiz, S., N. Witting, J. Dahlqvist, J. de Stricker Borch, T. Solheim, F. Fornander, A.-S. Eisum, M. Duno, T. Soerensen & J. Vissing (2020) Permanent muscle weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*, 95, e342-e352.
- Hong, Y.-H., S.-B. Kwon, B.-J. Kim, B. J. Kim, S. H. Kim, J. K. Kim, K.-S. Park, K.-J. Park, J.-J. Sung & E. H. Sohn (2008) Prognosis of ocular myasthenia in Korea: a retrospective multicenter analysis of 202 patients. *Journal of the neurological sciences*, 273, 10-14.
- Horak, H. A. & R. Pourmand (2000) Endocrine myopathies. *Neurologic clinics*, 18, 203-213.

- Hotton, M., E. Huggons, C. Hamlet, D. Shore, D. Johnson, J. H. Norris, S. Kilcoyne & L. Dalton (2020) The psychosocial impact of facial palsy: A systematic review. *Br J Health Psychol*, 25, 695-727.
- Hughes, R. A. & D. R. Cornblath (2005) Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 366, 1653-66.
- Hüls, A., A. C. S. Costa, M. Dierssen, R. A. Baksh, S. Bargagna, N. T. Baumer, A. C. Brandão, A. Carfi, M. Carmona-Iragui, B. A. Chicoine, S. Ghosh, M. Lakhanpaul, C. Manso, M.-A. Mayer, M. d. C. Ortega, D. R. de Asua, A.-S. Rebillat, L. A. Russell, G. Sgandurra, D. Valentini, S. L. Sherman & A. Strydom (2021) Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19—data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine*, 100769.
- Hussemann, J. & R. P. Mehta (2008) Management of synkinesis. *Facial Plast Surg*, 24, 242-9.
- Iannaccone, S. T. 1998. Spinal muscular atrophy. In *Seminars in neurology*, 19-26. © 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.
- Ioos, C., D. Leclair-Richard, S. Mrad, A. Barois & B. Estournet-Mathiaud (2004) Respiratory capacity course in patients with infantile spinal muscular atrophy. *Chest*, 126, 831-837.
- Iqbal, Z., S. Azmi, R. Yadav, M. Ferdousi, M. Kumar, D. J. Cuthbertson, J. Lim, R. A. Malik & U. Alam (2018) Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*, 40, 828-849.
- Jacobs, B., P. Rothbarth, F. Van der Meché, P. Herbrink, P. Schmitz, M. De Klerk & P. Van Doorn (1998) The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*, 51, 1110-1115.
- Jaiswal, M. K. (2019) Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*, 39, 733-748.
- Jaretzki, A., R. Barohn, R. Ernstoff, H. Kaminski, J. Keeseey, A. Penn & D. Sanders (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology*, 55, 16-23.
- Jeffcoate, W. (2015) Charcot foot syndrome. *Diabetic Medicine*, 32, 760-770.
- Jitpimolmard, N., E. Matthews & D. Fialho (2020) Treatment Updates for Neuromuscular Channelopathies. *Curr Treat Options Neurol*, 22, 34.
- Johnson, N. E. (2019) Myotonic muscular dystrophies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25, 1682-1695.
- Jolley, S. E., A. E. Bunnell & C. L. Hough (2016) ICU-acquired weakness. *Chest*, 150, 1129-1140.
- Jowett, N. (2018) A General Approach to Facial Palsy. *Otolaryngol Clin North Am*, 51, 1019-1031.
- Juel, V. C. 2004. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. In *Seminars in neurology*, 75-81. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
- Kaku, M., A. Vinik & D. M. Simpson (2015) Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Current Diabetes Reports*, 15, 1-16.
- Karimi-Yazdi, A., A. Vasheghani-Farahani, M. Sadeghi, S. Sadr-Hoseini, A. Sazgar, M. Harirchian & N. Alirezaie (2008) Diabetes mellitus and bell's palsy in Iranian population. *Acta Medica Iranica*, 46, 333-336.
- Katzberg, H. D. & C. D. Kassardjian (2016) Toxic and endocrine myopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22, 1815-1828.

- Kazakov, V., A. Skoromets, T. Stuchevskaia, D. Rudenko & V. Kolynin (2017) Differential Diagnosis of Thyrotoxic Myopathy. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 7, 25-33.
- Khatri, I. A., U. S. Chaudhry, M. G. Seikaly, R. H. Browne & S. T. Iannaccone (2008) Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 10, 11-17.
- Khurshid, A., M. Khurshid, A. Sohail, I. M. Raza, M. K. Ahsan, M. U. F. Alam Shah, A. R. Taseer, A. J. Nashwan & I. Ullah (2022) Facial palsy as a manifestation of COVID-19: A systematic review of cases. *Health Sci Rep*, 5, e887.
- Kiefer, R., B. C. Kieseier, G. Stoll & H.-P. Hartung (2001) The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Progress in neurobiology*, 64, 109-127.
- Kiely, P. D. & F. Chua (2013) Interstitial lung disease in inflammatory myopathies: clinical phenotypes and prognosis. *Current rheumatology reports*, 15, 1-7.
- Kiernan, M. C., S. Vucic, B. C. Cheah, M. R. Turner, A. Eisen, O. Hardiman, J. R. Burrell & M. C. Zoing (2011) Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377, 942-55.
- Kim, J.-E., J.-H. Heo, H.-o. Kim, S.-h. Song, S.-S. Park, T.-H. Park, J.-Y. Ahn, M.-K. Kim & J.-P. Choi (2017) Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol*, 13, 227-233.
- Klopfenstein, T., N. J. Kadiane-Oussou, L. Toko, P. Y. Royer, Q. Lepiller, V. Gendrin & S. Zayet (2020) Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50, 436-439.
- Koike, H., M. Katsuno & G. Sobue (2018) Deciphering the mechanism and spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy using morphology. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 9, 35-46.
- Koike, H., R. Nishi, S. Ikeda, Y. Kawagashira, M. Iijima, M. Katsuno & G. Sobue (2018) Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology*, 91, 1051-1060.
- Krishnan, G., D. Raitcheva, D. Bartlett, M. Prudencio, D. M. McKenna-Yasek, C. Douthwright, B. E. Oskarsson, S. Ladha, O. D. King & S. J. Barmada (2022) Poly (GR) and poly (GA) in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for C9ORF72-ALS/FTD. *Nature communications*, 13, 2799.
- Kusumi, M., K. Nakashima, H. Nakayama & K. Takahashi (1995) Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 49, 169-174.
- Latronico, N. & C. F. Bolton (2011) Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*, 10, 931-41.
- Laughlin, R., P. Dyck, L. r. Melton, C. Leibson, J. Ransom & P. Dyck (2009) Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*, 73, 39-45.
- Lechien, J. R., C. M. Chiesa-Estomba, D. R. De Siati, M. Horoi, S. D. Le Bon, A. Rodriguez, D. Dequanter, S. Blecic, F. El Afia, L. Distinguin, Y. Chekkoury-Idrissi, S. Hans, I. L. Delgado, C. Calvo-Henriquez, P. Lavigne, C. Falanga, M. R. Barillari, G. Cammaroto, M. Khalife, P. Leich, C. Souchay, C. Rossi, F. Journe, J. Hsieh, M. Edjlali, R. Carlier, L. Ris, A. Lovato, C. De Filippis, F. Coppee, N. Fakhry, T. Ayad & S. Saussez (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277, 2251-2261.

- Leclair, V., M. Regardt, S. Wojcik, M. Hudson & S. Canadian Inflammatory Myopathy (2016) Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Systematic Review. *PLoS One*, 11, e0160753.
- Lefebvre, S., L. Bürglen, S. Reboullet, O. Clermont, P. Bulet, L. Viollet, B. Benichou, C. Cruaud, P. Millasseau & M. Zeviani (1995) Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155-165.
- Lefter, S., O. Hardiman & A. M. Ryan (2017) A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*, 88, 304-313.
- Lehmann, H. C., D. Burke & S. Kuwabara (2019) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90, 981-987.
- Lehmann-Horn, F., Y. Weber, S. Maljevic, K. Jurkat-Rott & H. Lerche (2016) 34 Channelopathies in Epileptology. *Ivan Osorio • Hitten P. Zaveri*, 461.
- Lennon, V. A. (1997) Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 48, 23S-27S.
- Leonhard, S. E., M. R. Mandarakas, F. A. A. Gondim, K. Bateman, M. L. B. Ferreira, D. R. Cornblath, P. A. van Doorn, M. E. Dourado, R. A. C. Hughes, B. Islam, S. Kusunoki, C. A. Pardo, R. Reisin, J. J. Sejvar, N. Shahrizaila, C. Soares, T. Umapathi, Y. Wang, E. M. Yiu, H. J. Willison & B. C. Jacobs (2019) Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*, 15, 671-683.
- Levavi, H., G. Lancman & J. Gabrilove (2021) Impact of rituximab on COVID-19 outcomes. *Ann Hematol*, 100, 2805-2812.
- Lewis, R. A. (2017) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 30, 508-512.
- Lewis, R. A., P. A. van Doorn & C. Sommer (2022) Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci*, 443, 120478.
- Li, X. & R. Bedlack (2021) COVID-19-accelerated disease progression in two patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 64, E13-E15.
- Li, Y., T. Ashcroft, A. Chung, I. Dighero, M. Dozier, M. Horne, E. McSwiggan, A. Shamsuddin & H. Nair (2021) Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 11, 10001.
- Lilleker, J. B., Y. S. Keh, F. Roncaroli, R. Sharma & M. Roberts (2018) Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol*, 18, 14-26.
- Lima, M. A., M. T. T. Silva, C. N. Soares, R. Coutinho, H. S. Oliveira, L. Afonso, O. Espindola, A. C. Leite & A. Araujo (2020) Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol*, 26, 941-944.
- Llewelyn, J. G. (2003) The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, ii15-ii19.
- Loarce-Martos, J., A. Garcia-Fernandez, F. López-Gutiérrez, V. Garcia-Garcia, L. Calvo-Sanz, I. del Bosque-Granero, M. A. Teran-Tinedo, A. Boteanu, J. Bachiller-Corral & M. Vazquez-Diaz (2020) High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatology international*, 40, 2015-2021.
- LoRusso, S., B. Weiner & W. D. Arnold (2018) Myotonic Dystrophies: Targeting Therapies for Multisystem Disease. *Neurotherapeutics*, 15, 872-884.

- Lossin, C. & A. L. George, Jr. (2008) Myotonia congenita. *Adv Genet*, 63, 25-55.
- Lundberg, I. E., M. Fujimoto, J. Vencovsky, R. Aggarwal, M. Holmqvist, L. Christopher-Stine, A. L. Mammen & F. W. Miller (2021) Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 86.
- Lundberg, I. E., A. Tjärnlund, M. Bottai, V. P. Werth, C. Pilkington, M. de Visser, L. Alfredsson, A. A. Amato, R. J. Barohn & M. H. Liang (2017) 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis & rheumatology*, 69, 2271-2282.
- Lunn, M. R. & C. H. Wang (2008) Spinal muscular atrophy. *Lancet*, 371, 2120-33.
- Lutz, S., B. Stiegler, W. Kress, M. von der Hagen & U. Schara (2009) Kongenitale Strukturmyopathien. *Medizinische Genetik*, 21, 316-321.
- Maciel, F. K. L., L. F. Grossklauss, F. M. Favero & C. Sa (2022) Neuromuscular diseases and social distance resulting from the COVID-19 pandemic. *Arq Neuropsiquiatr*, 80, 712-717.
- Mackenzie, I. R., R. Rademakers & M. Neumann (2010) TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 9, 995-1007.
- Madhok, V. B., I. Gagyor, F. Daly, D. Somasundara, M. Sullivan, F. Gammie & F. Sullivan (2016) Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD001942.
- Mahdi-Rogers, M., A. Al-Chalabi & R. Hughes (2008) Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in South-east England. *European Journal of Neurology*, 15, 163-163.
- Mahler, M., F. W. Miller & M. J. Fritzler (2014) Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmunity reviews*, 13, 367-371.
- Mammen, A. L. (2013) Toxic myopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 1634-1649.
- Manzur, A. Y. & F. Muntoni (2009) Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 706-714.
- Mao, L., H. Jin, M. Wang, Y. Hu, S. Chen, Q. He, J. Chang, C. Hong, Y. Zhou, D. Wang, X. Miao, Y. Li & B. Hu (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77, 683-690.
- Markowitz, J. A., M. B. Tinkle & K. H. Fischbeck (2004) Spinal muscular atrophy in the neonate. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 33, 12-20.
- Masrori, P. & P. Van Damme (2020) Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*, 27, 1918-1929.
- Matthews, E., S. Holmes & D. Fialho (2021) Skeletal muscle channelopathies: a guide to diagnosis and management. *Pract Neurol*, 21, 196-204.
- McIntosh, P. T. & C. T. Doughty (2022) Toxic Myopathies. *Current Treatment Options in Neurology*, 24, 217-239.
- Meinhardt, J., J. Radke, C. Dittmayer, J. Franz, C. Thomas, R. Mothes, M. Laue, J. Schneider, S. Brünink, S. Greuel, M. Lehmann, O. Hassan, T. Aschman, E. Schumann, R. L. Chua, C. Conrad, R. Eils, W. Stenzel, M. Windgassen, L. Rößler, H.-H. Goebel, H. R. Gelderblom, H. Martin, A. Nitsche, W. J. Schulz-Schaeffer, S. Hakrout, M. S. Winkler, B. Tampe, F. Scheibe, P. Körtvélyessy, D. Reinhold, B. Siegmund, A. A. Köhl, S. Elezkurta, D. Horst, L. Oesterhelweg, M. Tsokos, B. Ingold-Heppner, C. Stadelmann, C. Drosten, V. M.

- Corman, H. Radbruch & F. L. Heppner (2021) Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*, 24, 168-175.
- Meléndez-Vásquez, C., J. Redford, P. Choudhary, I. A. Gray, P. Maitland, N. A. Gregson, K. J. Smith & R. A. Hughes (1997) Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of neuroimmunology*, 73, 124-134.
- Meola, G. (2020) Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update. *Acta Myol*, 39, 222-234.
- Messina, S., M. Pane, P. De Rose, I. Vasta, D. Sorleti, A. Aloysius, F. Sciarra, F. Mangiola, M. Kinali & E. Bertini (2008) Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscular Disorders*, 18, 389-393.
- Meyer, A., N. Meyer, M. Schaeffer, J. E. Gottenberg, B. Geny & J. Sibilia (2015) Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 50-63.
- Meyer, T., C. Münch, F. van Landeghem, N. Borisow, J. Dullinger & P. Linke (2007) Progressive Muskelatrophie: Eine unterdiagnostizierte Variante der amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenarzt*, 78.
- Mohseni, A. H., S. Taghinezhad-S, Z. Xu & X. Fu (2020) Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. *Chinese medicine*, 15, 1-4.
- Morawska, L. & J. Cao (2020) Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*, 139, 105730.
- Mori, K., N. Hattori, M. Sugiura, H. Koike, K. Misu, M. Ichimura, M. Hirayama & G. Sobue (2002) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology*, 58, 979-982.
- Munsat, T. (1991) International SMA collaboration workshop report. *Neuromuscul Disord*, 1, 81.
- Muus, C., M. D. Luecken, G. Eraslan, A. Waghray, G. Heimberg, L. Sikkema, Y. Kobayashi, E. D. Vaishnav, A. Subramanian, C. Smilie, K. Jagadeesh, E. T. Duong, E. Fiskin, E. T. Triglia, M. Ansari, P. Cai, B. Lin, J. Buchanan, S. Chen, J. Shu, A. L. Haber, H. Chung, D. T. Montoro, T. Adams, H. Aliee, J. Samuel, A. Z. Andrusivova, I. Angelidis, O. Ashenberg, K. Bassler, C. Bécavin, I. Benhar, J. Bergensträhle, L. Bergensträhle, L. Bolt, E. Braun, L. T. Bui, M. Chaffin, E. Chichelnitskiy, J. Chiou, T. M. Conlon, M. S. Cuoco, M. Deprez, D. S. Fischer, A. Gillich, J. Gould, M. Guo, A. J. Gutierrez, A. C. Habermann, T. Harvey, P. He, X. Hou, L. Hu, A. Jaiswal, P. Jiang, T. Kapellos, C. S. Kuo, L. Larsson, M. A. Leney-Greene, K. Lim, M. Litviňuková, J. Lu, L. S. Ludwig, W. Luo, H. Maatz, E. Madisson, L. Mamanova, K. Manakongtreecheep, C.-H. Marquette, I. Mbano, A. M. McAdams, R. J. Metzger, A. N. Nabhan, S. K. Nyquist, L. Penland, O. B. Poirion, S. Poli, C. Qi, R. Queen, D. Reichart, I. Rosas, J. Schupp, R. Sinha, R. V. Sit, K. Slowikowski, M. Slyper, N. Smith, A. Sountoulidis, M. Strunz, D. Sun, C. Talavera-López, P. Tan, J. Tantivit, K. J. Travaglini, N. R. Tucker, K. Vernon, M. H. Wadsworth, J. Waldman, X. Wang, W. Yan, et al. (2020) Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*, 2020.04.19.049254.
- Mygland, Å. & P. Monstad (2001) Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European journal of neurology*, 8, 157-165.

- Nannoni, S., R. de Groot, S. Bell & H. S. Markus (2021) Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 16, 137-149.
- Nardes, F., A. P. Araujo & M. G. Ribeiro (2012) Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*, 88, 6-16.
- Nardo, A. D., M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail, E. D. Dixon, S. F. Lax & M. Trauner (2021) Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*, 41, 20-32.
- Neumann, M., L. K. Kwong, D. M. Sampathu, J. Q. Trojanowski & V. M.-Y. Lee (2007) TDP-43 proteinopathy in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: protein misfolding diseases without amyloidosis. *Archives of neurology*, 64, 1388-1394.
- Newswanger, D. L. & C. R. Warren (2004) Guillain-Barré syndrome. *American family physician*, 69, 2405-2410.
- Nobile-Orazio, E., D. Cocito, S. Jann, A. Uncini, P. Messina, G. Antonini, R. Fazio, F. Gallia, A. Schenone & A. Francia (2015) Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 729-734.
- Norris, F., R. Shepherd, E. Denys, U. Kwei, E. Mukai, L. Elias, D. Holden & H. Norris (1993) Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the neurological sciences*, 118, 48-55.
- North, K. (2008) What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord*, 18, 433-42.
- North, K. N., C. H. Wang, N. Clarke, H. Jungbluth, M. Vainzof, J. J. Dowling, K. Amburgey, S. Quijano-Roy, A. H. Beggs & C. Sewry (2014) Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular disorders*, 24, 97-116.
- Ortolan, A., M. Lorenzin, M. Felicetti, A. Doria & R. Ramonda (2020) Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 496-504.
- Owusu, J. A., C. M. Stewart & K. Boahene (2018) Facial nerve paralysis. *Medical Clinics*, 102, 1135-1143.
- Paliwal, V. K., R. K. Garg, A. Gupta & N. Tejan (2020) Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurological sciences*, 41, 3039-3056.
- Paolino, E., E. Granieri, M. Tola, M. Panarelli & M. Carreras (1985) Predisposing factors in Bell's palsy: a case-control study. *Journal of neurology*, 232, 363-365.
- Papatheodorou, K., M. Banach, E. Bekiari, M. Rizzo & M. Edmonds. 2018. Complications of diabetes 2017. Hindawi.
- Pasnoor, M., R. J. Barohn & M. M. Dimachkie (2018) Toxic myopathies. *Curr Opin Neurol*, 31, 575-582.
- Pasnoor, M., G. I. Wolfe, S. Nations, J. Trivedi, R. J. Barohn, L. Herbelin, A. McVey, M. Dimachkie, J. Kissel, R. Walsh, A. Amato, T. Mozaffar, M. Hungs, L. Chui, J. Goldstein, S. Novella, T. Burns, L. Phillips, G. Claussen, A. Young, T. Bertorini & S. Oh (2010) Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 41, 370-4.
- Paul Zimmet, K. G. M. M. A. J. S. (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414.
- Perlman, S. & J. Netland (2009) Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7, 439-450.
- Peters, S. & R. A. Kley. 2013. Toxic and Drug-Induced Myopathies. In *Neuromuscular Imaging*, 335-348.

- Peters, S. A. E., S. MacMahon & M. Woodward (2021) Obesity as a risk factor for COVID-19 mortality in women and men in the UK biobank: Comparisons with influenza/pneumonia and coronary heart disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23, 258-262.
- Pezzini, A. & A. Padovani (2020) Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Neurology*, 16, 636-644.
- Piepers, S., L. Van Den Berg, F. Brugman, H. Scheffer, M. Ruiterkamp-Versteeg, B. Van Engelen, C. Faber, M. De Visser, W.-L. van der Pol & J. Wokke (2008) A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *Journal of neurology*, 255, 1400-1404.
- Pinto, S., S. Quintarelli & V. Silani (2020) New technologies and Amyotrophic Lateral Sclerosis - Which step forward rushed by the COVID-19 pandemic? *J Neurol Sci*, 418, 117081.
- Pisella, L. I., S. Fernandes, G. Sole, T. Stojkovic, C. Tard, J. B. Chanson, F. Bouhour, E. Salort-Campana, G. Beaudonnet, L. Deberge, F. Duval, A. M. Grapperon, M. Masingue, A. Nadaj-Pakleza, Y. Pereon, F. Audic, A. Behin, D. Friedman, A. Magot, J. B. Noury, S. Souvannanorath, K. Wahbi, J. C. Antoine, K. Bigaut, J. P. Camdessanche, P. Cintas, R. Debs, C. Espil-Taris, L. Kremer, T. Kuntzer, P. Laforet, V. Laugel, M. Mallaret, M. Michaud, S. Nollet, J. Svahn, S. Vicart, R. N. Villar-Quiles, I. Desguerre, D. Adams, S. Segovia-Kueny, G. Merret, E. Hammouda, A. Molon & S. Attarian (2021) A multicenter cross-sectional French study of the impact of COVID-19 on neuromuscular diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 450.
- Pitscheider, L., M. Karolyi, F. R. Burkert, R. Helbok, J. V. Wanschitz, C. Horlings, E. Pawelka, S. Omid, M. Traugott, T. Seitz, A. Zoufaly, E. Lindeck-Pozza, E. Wöll, R. Beer, S. Seiwald, R. Bellmann-Weiler, H. Hegen & W. N. Löscher (2020) Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Neurology*, n/a.
- Pizzamiglio, C., R. D. S. Pitceathly, M. P. Lunn, S. Brady, F. De Marchi, L. Galan, J. M. Heckmann, A. Horga, M. J. Molnar, A. S. B. Oliveira, W. Pinto, G. Primiano, E. Santos, B. Schoser, S. Servidei, P. V. Sgobbi Souza, V. Venugopalan, M. G. Hanna, M. M. Dimachkie, P. M. Machado, D. Neuromuscular & C.-S. Group (2023) Factors associated with the severity of COVID-19 outcomes in people with neuromuscular diseases: Data from the International Neuromuscular COVID-19 Registry. *Eur J Neurol*, 30, 399-412.
- Plasilov, M. & H. Müller (2005) Oculopharyngeal muscular dystrophy-an under-diagnosed disorder? *Swiss medical weekly*, 135, 574-574.
- Prompetchara, E., C. Ketloy & T. Palaga (2020) Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 38, 1-9.
- Ptáček, L. J., A. L. George Jr, R. L. Barchi, R. C. Griggs, J. E. Riggs, M. Robertson & M. F. Leppert (1992) Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita. *Neuron*, 8, 891-897.
- Querol, L., R. Rojas-García, J. Diaz-Manera, J. Barcena, J. Pardo, A. Ortega-Moreno, M. J. Sedano, L. Seró-Ballesteros, A. Carvajal & N. Ortiz (2015) Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2.
- Querol, L. A., H.-P. Hartung, R. A. Lewis, P. A. van Doorn, T. R. Hammond, N. Atassi, M. Alonso-Alonso & M. C. Dalakas (2022) The role of the complement system

- in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: implications for complement-targeted therapies. *Neurotherapeutics*, 19, 864-873.
- Quinaglia, T., M. Shabani, I. Breder, H. A. Silber, J. A. C. Lima & A. C. Sposito (2021) Coronavirus disease-19: The multi-level, multi-faceted vasculopathy. *Atherosclerosis*, 322, 39-50.
- Quinn, T. J., J. Dawson, M. R. Walters & K. R. Lees (2009) Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*, 40, 3393-3395.
- Recchia, D. (2019) Steroid Myopathy: Understanding the pathogenesis.
- Reinke, M. (2021) Cushing Syndrome Associated Myopathy: It Is Time for a Change. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 36, 564-571.
- Rhodes, A., L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochweg, G. D. Rubenfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellingham, G. R. Bernard, J.-D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van der Poll, J.-L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman & R. P. Dellinger (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43, 304-377.
- Rhodes, L. E., B. K. Freeman, S. Auh, A. D. Kokkinis, A. La Pean, C. Chen, T. J. Lehky, J. A. Shrader, E. W. Levy & M. Harris-Love (2009) Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*, 132, 3242-3251.
- Richardson, S., J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford, T. McGinn, K. W. Davidson, C.-R. C. the Northwell, D. P. Barnaby, L. B. Becker, J. D. Chelico, S. L. Cohen, J. Cookingham, K. Coppa, M. A. Diefenbach, A. J. Dominello, J. Duer-Hefele, L. Falzon, J. Gitlin, N. Hajizadeh, T. G. Harvin, D. A. Hirschwerk, E. J. Kim, Z. M. Kozel, L. M. Marrast, J. N. Mogavero, G. A. Osorio, M. Qiu & T. P. Zanos (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323, 2052-2059.
- Rodríguez, Y., N. Vatti, C. Ramírez-Santana, C. Chang, O. Mancera-Páez, M. E. Gershwin & J.-M. Anaya (2019) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *Journal of autoimmunity*, 102, 8-37.
- Roob, G., F. Fazekas & H.-P. Hartung (1999) Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *European neurology*, 41, 3-9.
- Rose, L., D. McKim, D. Leasa, M. Nonoyama, A. Tandon, Y. Q. Bai, R. Amin, S. Katz, R. Goldstein & A. Gershon (2019) Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003-2014). *PLoS One*, 14, e0210574.
- Ross, L. F. & J. M. Kwon (2019) Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews*, 20, e437-e451.
- Rudnik-Schöneborn, S., I. Hausmanowa-Petrusewicz, J. Borkowska & K. Zerres (2001) The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *European neurology*, 45, 174-181.

- Russman, B. S. (2007) Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of child neurology*, 22, 946-951.
- Said, G. & M. Hontebeyrie-Joskowicz (1992) Nerve lesions induced by macrophage activation. *Research in immunology*, 143, 589-599.
- Saito, T., Y. Matsuo-Tezuka, Y. Sugitani, T. Tajima, J. Fukao-Washino, S. Sakai & M. Iwagami (2023) Effect of the COVID-19 pandemic on outpatient care and rehabilitation in neuromuscular clinical practice in Japan: a health insurance claims database analysis. *BMJ Open*, 13, e070818.
- Salari, N., B. Fatahi, Y. Bartina, M. Kazeminia, R. Fatahian, P. Mohammadi, S. Shohaimi & M. Mohammadi (2021) Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*, 19, 516.
- Salata, C., A. Calistri, C. Parolin & G. Palù (2020) Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathogens and Disease*, 77.
- Sanders, D. B., T. M. Burns, G. R. Cutter, J. M. Massey, V. C. Juel, L. Hobson-Webb & M. S. Group (2014) Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle & nerve*, 49, 483-486.
- Sattar, M., M. Al-Saffar, R. Guindi, T. Sugathan & K. Behbehani (1990) Association between HLA-DR antigens and rheumatoid arthritis in Arabs. *Annals of the rheumatic diseases*, 49, 147-149.
- Schara, U. & B. G. Schoser (2006) Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol*, 13, 71-9.
- Scherak, O., G. Kolarz & W. Mayr (1978) HLA-B8 in caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 7, 3-6.
- Schneider, C., K. Reiners & K. Toyka (2001) Myotone Dystrophie (DM/Curschmann-Steinert-Erkrankung) und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom) Myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischen Manifestationen: Myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischen Manifestationen. *Der Nervenarzt*, 72, 618-624.
- Schulze-Koops, H., C. Iking-Konert, J. Leipe, B. F. Hoyer, J. Holle, F. Moosig, P. Aries, G. Burmester, C. Fiehn & A. Krause (2020) Recommendations of the German Society for Rheumatology for management of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic—update July 2020. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79, 679-685.
- Sechi, A., D. Macor, S. Valent, R. M. Da Rioli, M. Zanatta, A. Spinelli, K. Bianchi, N. Bertossi, A. Dardis, F. Valent & M. Scarpa (2020) Impact of COVID-19 related healthcare crisis on treatments for patients with lysosomal storage disorders, the first Italian experience. *Mol Genet Metab*, 130, 170-171.
- Sedaghat, Z. & N. Karimi (2020) Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, 76, 233-235.
- Sejvar, J. J., A. L. Baughman, M. Wise & O. W. Morgan (2011) Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 36, 123-133.
- Senécal, J. L., J. P. Raynaud & Y. Troyanov. 2017. A new classification of adult autoimmune myositis. 878-884. Wiley Online Library.
- Sever, B., H. Ciftci, H. DeMirici, H. Sever, F. Ocak, B. Yulug, H. Tateishi, T. Tateishi, M. Otsuka, M. Fujita & A. N. Basak (2022) Comprehensive Research on Past and Future Therapeutic Strategies Devoted to Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*, 23.

- Shah, V. K., P. Firmal, A. Alam, D. Ganguly & S. Chattopadhyay (2020) Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol*, 11, 1949.
- Shahrizaila, N., H. C. Lehmann & S. Kuwabara (2021) Guillain-Barré syndrome. *The lancet*, 397, 1214-1228.
- Sieb, J. P. (2014) Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 175, 408-18.
- Sih, M., B. Soliven, N. Mathenia, J. Jacobsen & K. Rezanian (2017) Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 56, 441-444.
- Simmons, G., P. Zmora, S. Gierer, A. Heurich & S. Pöhlmann (2013) Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral research*, 100, 605-614.
- Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J.-D. Chiche, C. M. Cooper-Smith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J.-L. Vincent & D. C. Angus (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-810.
- Smith, C. A. & L. Gutmann (2016) Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol*, 18, 52.
- Solomon, T. (2021) Neurological infection with SARS-CoV-2—the story so far. *Nature Reviews Neurology*, 1-2.
- Soltani, S., A. Tabibzadeh, A. Zakeri, A. M. Zakeri, T. Latifi, M. Shabani, A. Pouremamali, Y. Erfani, I. Pakzad, P. Malekifar, R. Valizadeh, M. Zandi & R. Pakzad (2021) COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*.
- Statland, J. M. & R. J. Barohn (2013) Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 1598.
- Stefanetti, R. J., A. Blain, C. Jimenez-Moreno, L. Errington, Y. S. Ng, R. McFarland, D. M. Turnbull, J. Newman & G. S. Gorman (2020) Measuring the effects of exercise in neuromuscular disorders: a systematic review and meta-analyses. *Wellcome Open Res*, 5, 84.
- Strangfeld, A., M. Schafer, M. A. Gianfrancesco, S. Lawson-Tovey, J. W. Liew, L. Ljung, E. F. Mateus, C. Richez, M. J. Santos, G. Schmajuk, C. A. Scire, E. Sirotych, J. A. Sparks, P. Sufka, T. Thomas, L. Trupin, Z. S. Wallace, S. Al-Adely, J. Bachiller-Corral, S. Bhana, P. Cacoub, L. Carmona, R. Costello, W. Costello, L. Gossec, R. Grainger, E. Hachulla, R. Hasseli, J. S. Hausmann, K. L. Hyrich, Z. Izadi, L. Jacobsohn, P. Katz, L. Kearsley-Fleet, P. C. Robinson, J. Yazdany, P. M. Machado & C.-G. R. Alliance (2021) Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 80, 930-942.
- Taga, A. & G. Lauria (2022) COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *J Peripher Nerv Syst*, 27, 4-30.
- Takahashi, T., M. K. Ellingson, P. Wong, B. Israelow, C. Lucas, J. Klein, J. Silva, T. Mao, J. E. Oh & M. Tokuyama (2020) Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588, 315-320.
- Tarnopolsky, M. A. (2016) Metabolic myopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22, 1829-1851.

- Tawil, R. & S. M. Van Der Maarel (2006) Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 34, 1-15.
- Taylor, J. P., R. H. Brown Jr & D. W. Cleveland (2016) Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, 539, 197-206.
- Tesfaye, S., A. J. Boulton, P. J. Dyck, R. Freeman, M. Horowitz, P. Kempler, G. Lauria, R. A. Malik, V. Spallone & A. Vinik (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*, 33, 2285.
- Thanvi, B. R. & T. C. Lo (2004) Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*, 80, 690-700.
- Tola, M., L. Caniatti, I. Casetta, E. Granieri, C. Conighi, R. Quatralè, V. Monetti, E. Paolino, V. Govoni & R. Pascarella (1994) Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, northern Italy. *Acta neurologica scandinavica*, 90, 318-323.
- Tomaras, S., J. Kekow & E. Feist (2020) Idiopathische inflammatorische Myopathien. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 145, 903-910.
- Toscano, G., F. Palmerini, S. Ravaglia, L. Ruiz, P. Invernizzi, M. G. Cuzzoni, D. Franciotta, F. Baldanti, R. Daturi, P. Postorino, A. Cavallini & G. Micieli (2020) Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 382, 2574-2576.
- Traynor, B. J., M. B. Codd, B. Corr, C. Forde, E. Frost & O. M. Hardiman (2000) Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of neurology*, 57, 1171-1176.
- Trivedi, J. R., S. C. Cannon & R. C. Griggs (2014) Nondystrophic myotonia: challenges and future directions. *Exp Neurol*, 253, 28-30.
- Turner, C. & D. Hilton-Jones (2010) The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 358-67.
- Uncini, A., J.-M. Vallat & B. C. Jacobs (2020) Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91, 1105-1110.
- Valiuddin, H. M., A. Kalajdzic, J. Rosati, K. Boehm & D. Hill (2020) Update on Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *West J Emerg Med*, 21, 45-51.
- van Adel, B. A. & M. A. Tarnopolsky (2009) Metabolic myopathies: update 2009. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 10, 97-121.
- van den Berg, B., C. Walgaard, J. Drenthen, C. Fokke, B. C. Jacobs & P. A. van Doorn (2014) Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*, 10, 469-82.
- van Doorn, P. A. (2013) Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barre syndrome (GBS). *Presse Med*, 42, e193-201.
- Van Thillo, A., J. B. Vulsteke, D. Van Assche, P. Verschueren & E. De Langhe (2019) Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review. *Clin Rheumatol*, 38, 2039-2051.
- Vanhorebeek, I., N. Latronico & G. Van den Berghe (2020) ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*, 46, 637-653.
- Veneti, L., H. Boas, A. Brathen Kristoffersen, J. Stalcrantz, K. Bragstad, O. Hungnes, M. L. Storm, N. Aasand, G. Ro, J. Starrfelt, E. Seppala, R. Kvale, L. Vold, K. Nygard, E. A. Buanes & R. Whittaker (2022) Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1

- variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Euro Surveill*, 27.
- Verma, A. 2021. Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, ed. T. Araki. Brisbane (AU).
- Vill, K., H. Kolbel, O. Schwartz, A. Blaschek, B. Olgemoller, E. Harms, S. Burggraf, W. Roschinger, J. Durner, D. Glaser, U. Nennstiel, B. Wirth, U. Schara, B. Jensen, M. Becker, K. Hohenfellner & W. Muller-Felber (2019) One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis*, 6, 503-515.
- Vinge, L., J. Jakobsen & H. Andersen (2019) Muscle weakness and functional disability in patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 59, 218-223.
- Vinik, A. (2010) The approach to the management of the patient with neuropathic pain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 4802-4811.
- Vital, C., A. Vital, A. Lagueny, X. Ferrer, D. Fontan, M. Barat, G. Gbikpi-Benissan, J. Orgogozo, P. Henry & C. Brechenmacher (2000) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastructural pathology*, 24, 363-369.
- Vivekanandam, V., R. Mannikko, E. Matthews & M. G. Hanna (2020) Improving genetic diagnostics of skeletal muscle channelopathies. *Expert Rev Mol Diagn*, 20, 725-736.
- Voet, N. B. (2019) Exercise in neuromuscular disorders: a promising intervention. *Acta Myologica*, 38, 207.
- Vuillerot, C., F. Girardot, C. Payan, J. Fermanian, J. Iwaz, C. De Lattre & C. Berard (2010) Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*, 52, 60-5.
- Waldrop, M. A. & K. M. Flanigan (2019) Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*, 32, 722-727.
- Walker, D. T., M. J. Hallam, S. Ni Mhurchadha, P. McCabe & C. Nduka (2012) The psychosocial impact of facial palsy: our experience in one hundred and twenty six patients. *Clin Otolaryngol*, 37, 474-7.
- Wang, C. H., R. S. Finkel, E. S. Bertini, M. Schroth, A. Simonds, B. Wong, A. Aloysius, L. Morrison, M. Main & T. O. Crawford (2007) Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22, 1027-1049.
- Wang, Z., Y. Liu, L. Wei, J. S. Ji, Y. Liu, R. Liu, Y. Zha, X. Chang, L. Zhang, Q. Liu, Y. Zhang, J. Zeng, T. Dong, X. Xu, L. Zhou, J. He, Y. Deng, B. Zhong & X. Wu (2022) What are the risk factors of hospital length of stay in the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients? A survival analysis in southwest China. *PLoS One*, 17, e0261216.
- Weiss, S. R. & S. Navas-Martin (2005) Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiology and molecular biology reviews*, 69, 635-664.
- Wendell, L. C. & J. M. Levine (2011) Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*, 1, 16-22.
- Werdnig, G. (1971) Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis. 1891. *Archives of Neurology*, 25, 276-278.
- Willis, T. A. (2023) Therapeutic advances in spinal muscular atrophy. *Paediatrics and Child Health*, 33, 23-28.

- Willison, H. J. & C. S. Goodyear (2013) Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends in immunology*, 34, 453-459.
- Wong, S. H., R. N. Lui & J. J. Sung (2020) Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*, 35, 744-748.
- Woo, P. C. Y., S. K. P. Lau, C. S. F. Lam, C. C. Y. Lau, A. K. L. Tsang, J. H. N. Lau, R. Bai, J. L. L. Teng, C. C. C. Tsang, M. Wang, B.-J. Zheng, K.-H. Chan & K.-Y. Yuen (2012) Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*, 86, 3995-4008.
- Wu, Y., X. Xu, Z. Chen, J. Duan, K. Hashimoto, L. Yang, C. Liu & C. Yang (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 18-22.
- Yan, M., G. L. Xing, W. C. Xiong & L. Mei (2018) Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1413, 126-135.
- Yan, R., Y. Zhang, Y. Li, L. Xia, Y. Guo & Q. Zhou (2020) Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448.
- Yeter, H. H. (2015) Endocrine Myopathies: Clinical Review. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 04.
- Yu, J. (2014) Endocrine disorders and the neurologic manifestations. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 19, 184-90.
- Zaem, Z., Z. A. Siddiqi & D. W. Zochodne (2019) Autonomic involvement in Guillain-Barre syndrome: an update. *Clin Auton Res*, 29, 289-299.
- Zafer, M. M., H. A. El-Mahallawy & H. M. Ashour (2021) Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. *Microorganisms*, 9, 159.
- Zambon, A. A. & F. Muntoni (2021) Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord*, 31, 931-942.
- Zisimopoulou, P., P. Evangelakou, J. Tzartos, K. Lazaridis, V. Zouvelou, R. Mantegazza, C. Antozzi, F. Andreetta, A. Evoli & F. Deymeer (2014) A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*, 52, 139-145.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Kontext des Inhaltes der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

_____ Ort/Datum.

_____ Unterschrift

Publikationsverzeichnis

- Muskelreport (Verbandsmagazin) der Deutschen Gesellschaft für Muskelerkrankte e. V. (DGM) im Dezember 2021
- Präsentation der Zwischenergebnisse am 10. Oktober 2021 auf dem Pompe Expertenmeeting in Form eines Vortrages
- Abstract und Posterpräsentation auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN) am 10. März 2022
- Präsentation auf dem Deutschen Anästhesie Congress (DAC) am 12. Mai 2022 in Form eines Vortrages
- Abstract und Posterpräsentation auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) 2022 in Berlin
- Abstract und Posterpräsentation auf dem Kongress der DGM in Essen 2023
- Manuskript in Vorbereitung

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an nachstehende Personen richten, ohne deren Hilfe eine Anfertigung der Dissertation niemals möglich gewesen wäre.

In erster Linie gilt allen an den NMZ tätigen Kolleg:innen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, die maßgeblich zur Erfassung der präsentierten Daten beigetragen haben, mein aufrichtiger Dank. Ohne ihre unabdingbare Unterstützung, Mitarbeit und ihr Engagement wäre diese Abhandlung nicht möglich gewesen. Euer Mitwirken hat entschieden zur Qualität dieser Arbeit beigetragen. Vielen herzlichen Dank!

Weiterhin möchte ich an dieser Stelle allen Patient:innen danken, die ihre Daten für das Register zur Verfügung gestellt haben.

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Huttner bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Promotion an seiner Klinik durchzuführen. Ihre Unterstützung und ihr Engagement in der Planung sowie der regelmäßige Austausch bezüglich des Fortschritts waren sehr hilfreich.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Krämer-Best, meiner Doktormutter und Betreuerin, die mir nicht nur die Dissertation selbst ermöglicht, sondern auch den Zugang zu diesem Thema eröffnet hat. Liebe Heidi, ich möchte mich von ganzem Herzen für die reibungslose Betreuung, das Ermutigen, die wirklich kontinuierliche Unterstützung auch über die regulären Arbeitszeiten hinaus sowie die wertvollen Beiträge in den zahlreichen Phasen der Schreibblockade bedanken.

Ebenso möchte ich Frau Prof. Dr. Schänzer meinen herzlichen Dank aussprechen, die mir in den ersten Phasen meiner Arbeit wertvolle Unterstützung bei der Erstellung von Abstracts, Präsentationen und inhaltlichen Fragen zuteilwerden ließ. Ihre Expertise und Ratschläge haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich einen erfolgreichen Start hatte.

Des Weiteren möchte ich Frau PD Dr. Hasseli-Fräbel meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Sie hat federführend an der Konzeption des Registers mitgewirkt und

innovative Ideen eingebracht, den Umfang sowie die Reichweite des Registers zu erweitern. Ihr Engagement hat einen entscheidenden Beitrag zum Erfolg dieses Projekts geleistet.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt Frau Dr. Wagner-Dörr, die nicht nur in statistischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand, sondern auch bereitwillig Hilfestellungen in Sachen statistischer Formulierungen gegeben hat.

Danke auch an meinen Vorgesetzten Prof. Dr. Patrick Schramm für das stetig offene Ohr und die Schaffung der Möglichkeit neben der Arbeit diese Promotion abzuschließen. Vor allem danke lieber Patrick für Dein Verständnis, für Deine aufbauenden Worte, dass Du mir immer Mut zugesprochen hast und stets bereit warst auf kurzem Dienstweg die kleinen Flächenbrände zu löschen.

Im Privaten gebührt das größte Dankeschön meiner Lebensgefährtin, die mir in schwierigen Zeiten Rückhalt und Verständnis entgegengebracht hat, das Nervenbündel ertragen durfte und immer aufmunternde Worte fand. Danke, dass es Dich gibt!

Ich danke zu guter Letzt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Frau Dipl. - Med Irina Worm, ohne die weder das Studium noch der Punkt, an dem ich mich jetzt befinde, denkbar gewesen wäre. Liebe Mama, Dir widme ich diese Arbeit von ganzem Herzen und bedanke mich bei Dir nochmals dafür, dass Du mich zu dem gemacht hast, was ich jetzt bin.