

What is the impact of nicotine on the Post-COVID-19 Syndrome in severe impairment of acetylcholine-Acetylcholinrezeptoren-Neuromodulation: A case series: Eine

Marco Leitzke (✉ marco.leitzke@gmx.de)


Helios Kliniken Deutschland <https://orcid.org/0000-0001-5155-1978>

Research Article

Keywords: Post-COVID-19-Syndrom, Neuromodulation, Langstrecken-COVID, nikotinsche Acetylcholinrezeptoren, Nikotin

Posted Date: September 29, 2022

DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2063399/v1>

License:  Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License. [Vollständige Lizenz lesen](#)

Abstract

Nach einer SARS-CoV-2-Infektion leiden viele Menschen **unter dem** Post-COVID-19-Syndrom. Es führt dazu, dass **sie** aufgrund von Schwäche, Gedächtnislücken, Schmerzen, Atemnot und anderen unspezifischen körperlichen Beschwerden nicht in der Lage sind, gewöhnlichen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Mehrere Forscher haben nachgewiesen, dass das mit SARS-CoV-2 verwandte Spike-Glykoprotein (SGP) nicht nur an Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE-2)-Rezeptoren bindet, sondern auch DNA-Abschnitte aufweist, die hoch affin zu nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) sind. Der nAChR ist die Hauptstruktur der cholinergen Neuromodulation und verantwortlich für koordinierte neuronale Netzwerkinteraktionen. Eine nicht-intrinsische virale nAChR-Bindung beeinträchtigt **die** integrative interneuronale Kommunikation erheblich. Dies erklärt die kognitiven, neuronuskulären und stimmungsmäßigen Beeinträchtigungen sowie die vegetativen Symptome, die das Post-COVID-19-Syndrom kennzeichnen. Der Agonistenligand Nikotin zeigt eine bis zu 30-fach höhere Affinität für nAChRs als Acetylcholin (ACh). Wir stellen die Hypothese auf, dass dieses Molekül das Virus **aus der** Bindung an die nAChRs verdrängen und den Weg für eine ungestörte cholinerge Signalübertragung ebnen könnte. Bei der Behandlung mehrerer Personen, die **unter dem** Post-COVID-19-Syndrom litten, mit einem Nikotinplaster konnten wir eine sofortige deutliche Verbesserung der Symptome bis hin zur vollständigen Remission nach einigen Tagen beobachten.

Introduction

Post-COVID-19 Syndrome

Die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie forderte innerhalb von 30 Monaten etwa 6 Millionen Opfer¹. Beispiellose wissenschaftliche Anstrengungen führten zu einem besseren Verständnis der Virusstruktur, der Übertragungswege und der Krankheitsmuster und trugen zur Entwicklung ausreichend schützender Impfstoffe bei.

Das Virus scheint **jedoch** immer einen Schritt voraus zu sein. Es stellt genetische Varianten von SARS-CoV-2²⁻⁷ vor, die eine höhere Ansteckungsfähigkeit⁷ bewirken, die Wirksamkeit von Impfstoffen⁴ beeinträchtigen, das Entkommen **aus der** natürlichen Immunität^{4,7} fördern oder neue Krankheitsmuster⁸ offenbaren. Die fünfte Welle steigender Infektionsraten ist also **im Gange**^{9,10}, und die medizinischen Versorgungskapazitäten in den meisten Ländern werden **erneut** herausgefordert¹¹. Dies ist während der dritten und vierten Welle in einigen Gebieten noch schwieriger als während der vorherigen Wellen¹².

Inzwischen wird uns immer bewusster, dass nach der Genesung **von** akuter COVID-19 das Leiden in vielen Fällen noch nicht vorbei ist¹³.

Symptome wie chronische Müdigkeit^{9,14,15}, Schwindel^{9,16}, leichtes Fieber¹⁵, Anosmie¹⁷, Gedächtnisschwäche¹⁵, Altersschwäche¹⁷, Muskelschwäche¹⁵, Durchfall und Erbrechen¹⁵,

Konzentrations- und Schlafstörungen^{9,15}, Stimmungsstörungen¹⁵, Kopfschmerzen^{9,15}, kognitive Beeinträchtigungen¹⁸, motorische Defizite, Neuauftreten von Diabetes^{15,19,20} und Bluthochdruck¹⁵, Dyspnoe^{9,15,18} und Belastungsintoleranz^{16,18} werden als Post-COVID-19-Syndrom¹⁴ zusammengefasst. (siehe Tabelle 1)

Das Auftreten der genannten Symptome Wochen oder Monate nach der akuten Phase der SARS-CoV-2-Infektion¹⁵ ist unabhängig von der Schwere des anfänglichen Krankheitsverlaufs^{21,22} oder der chronischen Grunderkrankung^{21,23}. Ihre Inzidenz wird auf 35 % (ambulante Patienten)²¹ und 87 % (stationäre Patienten)²⁴ aller Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion geschätzt. Darüber hinaus ist die Dauer der Symptome nicht vorhersehbar^{15,22,25}, und nach sechs Monaten werden von Personen, die an Langstrecken-COVID leiden, durchschnittlich 14 anhaltende Symptome gemeldet²⁶.

Diese Fakten unterstreichen die enorme Bedeutung des Post-COVID-19-Syndroms für die globalen Gesellschaften in Bezug auf die öffentliche Gesundheit, die politische und sozialpolitische Lage und die finanzielle Belastung der jeweiligen Systeme^{18,27-29}. Nicht zu vernachlässigen ist das individuelle somatische und psychologische Elend jedes einzelnen Patienten. Daher sollten wir uns dieses unvermeidlichen Nachgebens für die Gesundheitssysteme bewusst sein^{13,18}, das in dieser chronischen Phase von COVID-19 zu erwarten ist^{30,31}.

Wir werden viele weitere infizierte Patienten sehen, die sich von der akuten Phase von COVID-19 erholen, aber zu einem großen Teil Therapie- und Reha-Kapazitäten^{18,22,27} benötigen, um die Symptome der chronischen Phase²², des Post-COVID-19-Syndroms³² zu heilen.

Is it just the ACE2 receptor?

Für die akute Infektionsphase fehlt den Ärzten eine kausale therapeutische Strategie, um dem viralen Angriff auf menschliche Organsysteme zu begegnen, und sie müssen sich auf symptomatische Therapieansätze beschränken. Diese sind bei den schweren Verläufen von SARS-CoV-2-Infektionen eher unzureichend^{48,49}. Leider ist die Situation beim Post-COVID-19-Syndrom^{13,26} vergleichsweise unklar. Als Ursache für die weit verbreitete Symptomatik werden anhaltende systemische Entzündungen^{16,26}, periphere Organdysfunktionen¹⁶, wie z.B. zerebrovaskuläre Veränderungen⁹ und direkte virusbedingte Enzephalitis¹⁶, myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom (ME/CSF)⁵⁰, anhaltende Hirnstammdysfunktion²³ und psychosomatische Störungen³⁹ vermutet. Daher sind therapeutische Ansätze für die Fern-COVID ebenfalls spekulativ^{51,52}, und ihre Wirksamkeit ist eher unbefriedigend²⁹.

Kürzlich beschrieb unsere Gruppe die entscheidende Bedeutung des autonomen Gleichgewichts für den Schweregrad von COVID-19-Kursen^{53,54} und hob die wesentliche Bedeutung der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) für die begrenzende Regulierung der Zytokinfreisetzung und der Virusreplikation auf transkriptioneller Ebene hervor, indem sie die Wirkung des nuklearen Faktors kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (nf-κB) entlang des cholinergen anti-entzündlichen Weges (CAP)^{53,54} einschränken. Die Analyse der Aminosäuresequenz (aa) der Motive, die in Toxinen von Schlangen der Gattungen *Ophiophagus* (Kobra) und *Bungarus* in den G-Ektodomänen dreier *Tollwut-*

Lyssavirus (früher Tollwutvirus) (RABV)-Stämme gefunden wurden⁵⁵ oder muskarinisches Toxin-like protein and cobratoxin (*naja siamensis*)²⁸ und der Vergleich mit den Motiven im Spike-Glykoprotein (SGP) von SARS-CoV-2^{28,55} zeigten tiefgreifende Ähnlichkeiten zwischen den hochgradig nAChR-affinen Toxinen und den SARS-CoV-2-spezifischen Proteinen^{28,55}. Changeux et al. (2020) schlugen daher kürzlich die "Nikotin-Hypothese" vor, die die Neigung von SARS-CoV-2 zur Bindung nicht nur an ACE2-Rezeptoren (ACE2R), sondern auch an nikotinische

AChRs⁵⁵. Die virale Konkurrenz mit Acetylcholin um die nAChR-Bindung kann zu einer primären neurologischen Infektion führen^{55,56}. Außerdem zeigte sich, dass unter den schweren und tödlichen Fällen von COVID-19 der Anteil der Nikotinkonsumenten deutlich geringer war⁵⁷. Da Nikotin zumindest die nAChRs vor einer viralen Bindung schützen könnte, wurde eine therapeutische Nikotinanwendung zur Behandlung akuter COVID-19-Infektionen vorgeschlagen⁵⁵. Dieses Argument wird überzeugend durch die Kohortenstudie von Cox et al. (2020) unterstützt, die 8,28 Millionen Teilnehmer (19.486 bestätigte COVID-19-Fälle) umfasste und eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine COVID-19-Infektion und einen COVID-19-bedingten Intensivaufenthalt in Verbindung mit Rauchen zeigte⁵⁸. Farsalinos et al. (2020) untersuchten und identifizierten eine "toxinähnliche" aa-Sequenz in der Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Glykoproteins (SGP) von SARS-CoV-2 (aa 375-390), die eine signifikante Sequenzhomologie mit dem Neurotoxin-Homolog NL1 aufweist, einem der vielen Schlangengifttoxine, die mit nAChRs interagieren⁵⁹. Darüber hinaus führten sie computergestützte Molekularmodellierungs- und Docking-Experimente unter Verwendung von 3D-Strukturen des SARS-CoV-2 SGP und der extrazellulären Domäne der nAChR $\alpha 9$ -Untereinheit⁵⁹ durch. So konnten sie die primäre Interaktion zwischen der aa 381-386 Sequenz des SARS-CoV-2 SGP und der aa 189-192 Sequenz der extrazellulären Domäne der nAChR $\alpha 9$ Untereinheit⁵⁹, dem Kern der "Toxin-Bindungsstelle" von nAChRs⁵⁹ zeigen. Ebenso konnte eine ähnliche Interaktion zwischen der Ligandenbindungsdomäne des pentameren $\alpha 7$ nikotinischen Acetylcholinrezeptors ($\alpha 7$ nAChR) Chimäre und dem SARS-CoV-2 SGP⁵⁹ nachgewiesen werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ihre Ergebnisse die Hypothese stark unterstützen, die besagt, dass eine Dysregulation des nikotinergeren cholinergen Systems die virale Bindung an nAChRs fördern könnte. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass nikotinerge cholinerge Agonisten möglicherweise schützend auf nAChRs wirken und somit einen therapeutischen Wert für COVID-19-Patienten haben⁵⁹.

The pivotal neuromodulatory role of nicotinic Acetylcholine receptors

Im Zentralnervensystem (ZNS) wird Acetylcholin (ACh) hauptsächlich von Projektionsneuronen (PN) freigesetzt, die distale Bereiche und lokale Interneuronen innervieren, die mit ihren zellulären Zielen durchsetzt sind. PN finden sich in mehreren Kernen, darunter in der medialen Habenula, im pedunculo-pontinen und laterodorsalen tegmentalen Areal, im basalen Vorderhirnkomplex und im medialen Septum (siehe⁶⁰). Sie fördern eine umfassende und diffuse Innervation zahlreicher Neuronen im ZNS. Ihre Signalübertragung erfolgt durch ACh-Kopplung an prä- und postsynaptische sowie axonale und im Zellkörper lokalisierte AChRs an einer großen Zahl von Zielneuronen im gesamten Gehirn (siehe⁶⁰). Die Regulierung der Geschwindigkeit und Menge der Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis (siehe⁶⁰) (siehe Abb. 1). Sie orchestrieren ein fein abgestimmtes, synchronisiertes Antwortverhalten zentraler und autonomer Kernregionen des Gehirns auf innere und äußere Reize (nachzulesen in⁶⁰) (siehe Abb. 1). Außerdem sind sie an der synaptischen Plastizität, der neuronalen Entwicklung und an Lernprozessen im Allgemeinen beteiligt

(siehe⁶⁰).

AChRs lassen sich in metabotrope muscarinische (mAChRs)^{61,62} und ionotrope nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs)^{63,64} unterscheiden. Neben ihrer unterschiedlichen Neigung, an Muscarin oder Nikotin⁶² zu binden, unterscheiden sie sich in ihren Signaleigenschaften, die sich vor allem in großen Unterschieden in der

Geschwindigkeit der Signalübertragung⁶². Die Signaltransduktion von mAChRs erfolgt langsam über die Kopplung an G-Proteine, die entweder die Phospholipase C (PLC) aktivieren, die Adenylatzyklase hemmen⁶⁵, oder nicht-kanonisch⁶⁵, indem sie Wege verändern, an denen Phospholipase A₂, Phospholipase D und Tyrosinkinase sowie Kalziumkanäle beteiligt sind⁶⁵. Die erregende oder hemmende Art der mAChR-Wirkung hängt von dem Zelltyp ab, auf den das cholinerge muskarinische Signal einwirkt⁶⁵. Diese Vielfalt der mAChRs in Bezug auf ihre verschiedenen Wirkungsweisen, zusammen mit dem hohen Grad an Homologie an der orthosterischen ACh-Bindungsstelle⁶⁵, machte die Entwicklung von spezifisch wirkenden Liganden, die die muskarinischen AChR-verwandten Signalwege therapeutisch beeinflussen, bis vor kurzem fast unmöglich^{61,65}.

Im Gegensatz dazu führt die nAChR-Aktivierung zu einer schnellen und nicht-selektiven Öffnung von membrangebundenen, exzitatorischen Kationenkanälen⁶². Diese pentameren nAChRs⁶³ mit allosterischer Konfiguration⁶⁶ sind für die interneuronale Kommunikation innerhalb des ZNS und des autonomen **Nervensystems** (ANS)⁶⁰ wesentlich. Obwohl Neuromodulatoren in der Regel metabotrop wirken, wurde gezeigt, dass auch ionotrope nAChRs weitgehend neuromodulatorisch wirken⁶⁷. Sie bestehen aus einer variierenden, entweder homomeren oder heteromeren Kombination aus neun (α 2- α 10) α - und drei (β 2- β 4) β -Untereinheiten^{63,68,69} und befinden sich an präsynaptischen oder präterminalen Membranabschnitten, wo sie die Transmitterfreisetzung modulieren. Darüber hinaus finden sich nAChRs an Dendriten oder neuronalen Zellkörpern, wo sie postsynaptische Effekte erzeugen⁶³. Im ZNS bewirkt die nAChR-Neuromodulation die Regulierung der Transmitterfreisetzung, der Erregbarkeit der Zellen und der integrativen Anpassung der neuronalen Aktivität⁶³. Die Stimulation von nAChRs kann die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter wie Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Dopamin (DA) erhöhen (siehe⁶⁰). Auf diese Weise wird die Vernetzung und Koordination wesentlicher physiologischer Funktionen wie Erregung, Schlaf, Müdigkeit, Angst, Ernährungsverhalten, Kognition und zentrale Schmerzverarbeitung^{63,68,70-72} reguliert. nAChRs spielen eine wichtige Rolle bei der Synchronisierung der neuronalen Aktivität^{60,67}.

Gotti et al. (2006) beschrieben den α 4 β 2 nAChR-Subtyp als den am besten charakterisierten nAChR in Tiergehirnen (Ratten)⁶³. Sie stellten fest, dass dieser nikotinsche AChR der primäre neuromodulatorische nAChR-Subtyp in mehreren zerebralen Subregionen wie dem Kortex, dem **Striatum**, dem Colliculus superior, dem Nucleus geniculateus lateralis und dem **Kleinhirn** ist⁶³. Dies wurde nicht zuletzt durch den nachweisbaren Verlust von hochaffinen nAChRs im ZNS von α 4 β 2-Untereinheiten-Knockout-Mäusen gezeigt⁷³ und unterstreicht die zentrale Rolle der nAChRs im gesamten neuromodulatorischen Netzwerk.

Nicotinic effects of nicotinic acetylcholine receptors

Die chronische Anwendung von Nikotin in Tier- und In-vitro-Modellen führte zu einer Hochregulierung⁷⁴ der entsprechenden zentralen Bindungsstellen. Im Gegensatz dazu führte die chronische Erhöhung des natürlichen Liganden ACh durch die Anwendung eines Cholinesterase-Hemmers zu einer konsekutiven Abnahme der zentralen Dichte der nAChRs⁷⁵. Diese Veränderungen treten rasch nach der Nikotinexposition auf, was deutlich macht, dass sich die cholinerge Signalübertragung rasch an Nikotin anpasst und eine beeinträchtigte cholinerge Neurotransmission wirksam verbessern kann. Diese Wirkungen waren hauptsächlich

Rezeptoren von $\alpha\beta 2$ -Typ mit der bereits erwähnten herausragenden Bedeutung für die nikotinerge cholinerge Neuromodulation⁶³. Bemerkenswert ist, dass die Hochregulierung der nAChRs nicht mit einer Desensibilisierung einhergeht, sondern vielmehr mit einem erhöhten Anteil an hochaffinen nAChRs (von 25 % im Ausgangszustand auf 70 % unter Nikotin-Exposition) im Vergleich zu niedrigaffinen nAChRs⁷⁴. Darüber hinaus steigt die Öffnungsfrequenz der $\alpha\beta 2$ -Kationenkanäle unter chronischer Nikotinexposition bis zum Dreifachen⁷⁴. Somit führt die Nikotin-Exposition zu einer funktionellen Hochregulierung der menschlichen $\alpha\beta 2$ -nAChRs⁷⁴. Klinisch gesehen verbessert die Verabreichung von Nikotin bei Tieren die Vigilanz, die Bewegungsaktivität, die Kognition, die Atmungsfunktion, den kortikalen **Blutfluss**, die Aktivität des **Elektroenzephalogramms** (EEG), die Schmerzresistenz und die gastrointestinale und kardiovaskuläre Regulation⁶⁹. French et al. (1999) wiesen einen lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden nach Nikotinexposition) Anstieg des neurotrophen Nervenwachstumsfaktors (NGF) mRNA nach Nikotinverabreichung im Hippocampus nach, was auf **langfristige** neuroprotektive Wirkungen von Nikotin hindeutet⁷⁶. Insgesamt wirkt Nikotin als Ligand mit hoher Affinität und tiefgreifender Eigenaktivität an den nAChRs⁶³, wodurch die Reaktionsfähigkeit⁷⁴ und die Aktivität⁶⁹ dieser zentralen Rezeptoren der Neuromodulation erheblich verbessert werden. Neben der Verschreibung der transkutanen Nikotinapplikation als Ersatz für die Raucherentwöhnung wurde die transkutane Applikation dieser Substanz in klinischen Studien untersucht, in denen ihre therapeutischen Wirkungen auf neurologische oder gastrointestinale Störungen bei nichtrauchenden Patienten über mehrere Wochen untersucht wurden⁷⁷⁻⁸⁰. Diese Untersuchungen zeigten keine wesentlichen Nebenwirkungen⁷⁷⁻⁷⁹. Bei sehr hohen Dosierungen (bis zu 107 mg/Tag) traten bei fast allen Patienten mit mehr als 90 mg/Tag häufig Übelkeit und Erbrechen auf⁸⁰. Nichtsdestotrotz zeigten **Die Konkurrenz of SARS-CoV-2 with acetylcholine and nicotine at nicotinic acetylcholine receptor** in einer Teilnehmendendie Studie für SARS-CoV-2 assoziierte Verluste von Nikotin auf die Parkinson-Krankheit untersucht wurde, verbesserte motorische Werte unter reduzierter dopaminerger Behandlung⁸⁰. Im Gegensatz zum bekannten Suchtpotenzial des chronischen inhalativen Nikotinkonsums zeigte sich in keiner der Studien eine Nikotinabhängigkeit nach Absetzen der transkutanen Nikotinapplikation am Ende der Untersuchungen⁷⁷⁻⁸⁰.

In Anbetracht der zentralen Rolle der nAChRs in der interneuronalen Kommunikation und ihrer Beteiligung an fast jeder synaptischen Signalübertragung ist die Möglichkeit, dass SARS-CoV-2 in großem Umfang auf nicht-intrinsische Weise an diese nAChRs bindet, eine plausible Erklärung für die weit verbreiteten Symptome von Langstrecken-COVID-19. Die virale Blockade dieser Rezeptoren führt zu einer drastischen Verschlechterung der cholinergen Neuromodulation, da sie kompetitiv eine verminderte Wirkung ihres natürlichen Liganden (ACh) bewirkt. Daher können die meisten **langfristigen** COVID-assoziierten Mängel (siehe Tabelle 1) auf eine Verschlechterung der Neuromodulation zurückgeführt werden.

Unter Bezugnahme auf die oben genannten Ergebnisse von Changeux et al. (2020)⁵⁵ untersuchten Oliveira et al. (2021) die mögliche Bindung von SARS-CoV-2 SGP an nAChRs mit Hilfe von Molekularsimulationen validierter detaillierter atomarer Strukturen von nAChRs und dem Spike-Protein⁸¹. **Bei der** Untersuchung der Y674-R685-Schleife des viralen SGP und seiner Bindung an drei verschiedene nAChR-Typen (d. h. $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ und der muskelähnliche nAChR $\alpha\beta\gamma\delta$ aus *Tetronarce californica*) sagen ihre Ergebnisse eine offensichtliche nAChR-Affinität des SARS-CoV-2-**aus** verwandten Spike-Proteins aufgrund eines PRRA-Motivs (Prolin, Arginin, Arginin, Alanin) im Spike-Bindungs-bereich voraus. Dies ist bei anderen SARS-ähnlichen Coronaviren nicht zu finden⁸¹. Mithilfe der Hauptkomponentenanalyse (PCA) wurde die molekulare Mechanik

Poisson-Boltzmann-Oberfläche (M-PPSA)⁸² und der in silico-Alanin-Scanning-Mutagenese⁸³ berechneten die Autoren ein AChR-Subtyp-spezifisches bindungsbezogenes Konformationsverhalten des Proteins, wie z. B. eine Subtyp-spezifische, aber einheitlich stabile Komplexbildung zwischen nAChR und SGP⁸¹. Diese Ergebnisse **bestätigen** die Daten von Farsalinos et al. (2020), die mit Hilfe von In-silico-Experimenten Wasserstoffbrückenbindungen und formbezogene Wechselwirkungen zwischen der extrazellulären Domäne von $\alpha 9$ AChRs und SARS-CoV-2-SGP sowie die Kopplung von SGP an die Ligandenbindungsdomäne einer pentameren $\alpha 7$ -nAChR-Chimäre nachwiesen⁵⁹.

Die Affinität natürlicher oder synthetischer Liganden zu verschiedenen nAChRs variiert je nach der spezifischen nAChR-Zusammensetzung der α - oder β -Untereinheiten⁶³. Trotz dieser subtypspezifischen Unterschiede zwischen den Agonistenliganden zeigt jede Bindungsstelle signifikant höhere Hemmkonstanten (K_i) für den natürlichen Agonisten (ACh) im Vergleich zu Nikotin (nachzulesen in⁶³). Im Falle der Schnittstellen der $\alpha 7$ - $\alpha 7$ -Untereinheiten deutet dies auf eine bis zu 30-fach höhere Affinität⁸⁴ von Nikotin zu den jeweiligen $\alpha 7$ -Untereinheiten enthaltenden nAChRs im Vergleich zum physiologischen Liganden ACh⁶³ hin.

Die weitaus höhere Affinität von Nikotin zu den nAChRs im Vergleich zu ACh und die offensichtliche Fähigkeit von SARS-CoV-2, ACh von seinen spezifischen Rezeptoren zu verdrängen, legen die Vermutung nahe, dass Nikotin der viralen Blockade der nAChRs entgegenwirken und das Virus seinerseits von der nAChR-Bindung verdrängen könnte (siehe Abb. 2).

Material

Wir untersuchten eine Frau (32 Jahre) und drei Männer (19, 41 und 52 Jahre), die nach einer durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestätigten SARS-CoV-2-Infektion mit relativ mildem Verlauf an zahlreichen Symptomen litten, die auf das Post-COVID-19-Syndrom hinweisen. Die Patienten berichteten über Schwäche, Dyspnoe, Schlafstörungen, Schwindel, vollständige Ageusie und Anosmie sowie verschiedene andere Symptome (siehe Tabellen 3, 4, 5 und 6). Mit Ausnahme der Jüngsten konnten die Patienten ihren täglichen Aktivitäten im Vergleich zu der Zeit vor der SARS-CoV-2-Infektion nicht mehr nachgehen. Da sich diese vielfältigen unspezifischen Symptome ohne Anzeichen einer akuten COVID-19-Infektion über einen bestimmten Zeitraum nicht verbessert haben, suchten sie unsere Ambulanz auf.

Methods

Nach sorgfältiger Erläuterung der oben beschriebenen Hypothese, der erwarteten Wirkungen von Nikotin und der Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen wurde den Patienten empfohlen, ein Standard-Nikotinpflaster anzuwenden. Da alle eingeschlossenen Personen nikotin-naiv waren, wurden sie angewiesen, die niedrigste verfügbare Dosis (7,5 mg/24 Std.) zu verwenden und das Pflaster

einmal täglich morgens aufzukleben. Alle Patienten befolgten diese Anweisungen, mit Ausnahme des 41-jährigen Patienten. Er hatte die Pflaster irrtümlich in einer höheren Dosierung (15 mg/24 Std.) als der empfohlenen Dosierung gekauft. In allen Fällen wurden die Patienten gebeten, vier Tage vor dem Aufkleben des Nikotinplasters ihre Symptome zu registrieren (siehe Abbildungen 3, 4, 5 und 6) und die Schwere ihrer Beschwerden täglich mit einer Note **von** 0 bis 5 zu bewerten (siehe Tabelle 2).

Results

Case 1

Bei dem 19-jährigen ansonsten gesunden Patienten wurde am 26. März 2021 durch einen positiven PCR-Test eine SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert. Nach einem relativ milden Verlauf der akuten Infektionskrankheit mit Symptomen wie leichtem Fieber, Halsschmerzen und Schwächegefühl, klangen diese innerhalb von zehn Tagen vollständig ab. Etwa drei Wochen nach dem Nachweis der Infektion bemerkte der Patient einen plötzlichen Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns und eine allgemeine Müdigkeit. Diese Beschwerden hielten über die nächsten Monate mit minimalen Schwankungen in der Symptomstärke an. Als er sich im November 2021 in unserer Ambulanz vorstellte, berieten wir den nikotin-naiven Patienten über die offensichtliche Ausprägung eines Post-COVID-19-Syndroms. Wir informierten ihn über das problematische diagnostische und therapeutische Vorgehen bei den beschriebenen Symptomen. Der Patient willigte in den Off-Label-Einsatz der perkutanen Nikotinapplikation ein und begann am 23. November 2021 mit der 24-stündigen Applikation eines Nikotinpflasters (7,5 mg/24 h über sieben Tage).

An den Tagen vor der Nikotinanwendung lag die Schwäche im Bereich der beiden höchstmöglichen Werte (Werte 4 bis 5). Anosmie und Ageusie wurden durchweg auf der höchstmöglichen Stufe (5) angegeben. Die Schwäche erholte sich am schnellsten, wobei die Schwere der Symptome nach der Nikotinexposition täglich um eine Stufe zurückging und ab dem dritten Tag drei Tage lang auf Stufe 2 und ab dem dritten Tag drei Tage lang auf Stufe 1 blieb.

6. Ab dem 9. Tag schließlich fühlte sich der Patient frei von Schwäche (siehe Abb. 3). Der Geschmacksverlust verringerte sich am ersten Tag um eine Stufe, fiel am 3. Tag auf Stufe 3 und kehrte am 10. Tag auf Stufe 2 und am 13. Tag auf Stufe 1 zurück. Tag wieder auf Stufe 2 und am 13. Tag auf Stufe 1. Ab dem 16. Tag beschrieb der Patient die vollständige Wiederherstellung des Geschmacksempfindens. Eine ähnlich langwierige Symptomreduktion wurde bei der Anosmie beobachtet. Ab Tag 3 erlebte der Patient einen Rückgang von Stufe 5 auf Stufe 4, am 7. Tag auf Stufe 3, am 10. Tag auf Stufe 2 und ab Tag 13 auf Stufe 1. Ab dem 16. Tag gab der Patient an, wieder in gleichem Maße riechen zu können wie vor seiner SARS-CoV-2-Infektion. Alle Symptome traten bis zu einer Befragung etwa sechs Monate später nicht mehr auf. Zu Beginn der Nikotineinnahme hatte der Patient 2 bzw. 3 Tage lang Durchfall und ein Engegefühl in der Brust, die nicht zu hören und vom Patienten als leicht (Stufe 1) eingestuft wurden. Wir interpretierten diese Symptome als klassische Nikotin-Nebenwirkungen. Sie erforderten keine weitere Therapie.

Case 2

Die 31-jährige Patientin stellte sich am 17.12.2020 in unserer Ambulanz vor, nachdem sie am 21.11.2020 eine akute SARS-CoV-2-Infektion mit mäßigem Verlauf (Fieber, Geruchs- und Geschmacksbeeinträchtigung, Appetitlosigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Gedächtnisschwäche, Antriebslosigkeit, Nacken-, Glieder- und Rückenschmerzen sowie Schnupfen) durch einen positiven

PCR-Test bestätigt überstanden hatte. Die akute Infektionsphase dauerte bis zum 5.12.2020, und ein negativer PCR-Test bestätigte die Infektionsfreiheit. Seitdem hatte sie zahlreiche Symptome wie chronische Müdigkeit (Stufe 4), Geruchs- und Geschmacksverlust (Stufe 1), ausgeprägte Konzentrationsschwierigkeiten (Stufe 4), Kopfschmerzen (Stufe 4) und erhebliche Bewegungsverträglichkeit (Stufe 4). Die Information, Aufklärung und Einwilligung sowie die Nikotintherapie wurden dem ansonsten gesunden, nikotinfreien Patienten wie oben beschrieben verabreicht (7,5 mg/24 h über sechs Tage). **Ab dem** zweiten Tag nach Beginn der Nikotintherapie meldete der Patient eine Verringerung der Müdigkeit um eine Stufe pro Tag, die sich durch den Beginn der Nikotintherapie vollständig umkehrte.

Tag 4. Ab dem 6. Tag erlebte der Patient ein erneutes Auftreten von Müdigkeit in geringerem Ausmaß (Stufe 3), die erst **ab** dem 13. Tag (Stufe 2), dem 20. Tag (Stufe 1) und dem 23. Tag (Stufe 0) vollständig und dauerhaft abnahm. Tag (Stufe 1) und am 23. Tag (Stufe 0) vollständig und dauerhaft zurückging. Die Verringerung der Merkfähigkeit wurde vor und zu Beginn der Anwendung als sehr hoch empfunden (Stufe 4), **nahm ab** dem 3. Tag nach der Nikotिंगabe deutlich ab (Stufe 2) und war **ab** dem 4. Tag nach der Nikotинtherapie nicht mehr wahrnehmbar. Im gleichen Verlauf reduzierte sich die beeinträchtigte Konzentrationsfähigkeit, bis die vor SARS-CoV-2 wahrgenommene Konzentrationsleistung **ab** dem 4.

Auch die stark beeinträchtigte Belastungsintoleranz (Stufe 4) ging am Tag 3 (Stufe 1) deutlich zurück, wurde am Tag 4 nicht mehr reproduzierbar, stieg aber am Tag 5 (Stufe 2) und am Tag 6 (Stufe 3) wieder leicht an und fiel **ab dem** achten Tag kontinuierlich. **Ab** dem 24. Tag nach der Nikotинanwendung berichtete die Patientin über eine vollständige Erholung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. **Ab** dem 2. Tag verspürte die Patientin ein sehr unangenehmes Spannungsgefühl im Brustbereich, das bis zum 13. Tag nach Beginn der Nikotинtherapie unvermindert anhielt (Stufe 3-5) und **von** da an kontinuierlich abnahm (Tag 14, Stufe 3; Tag 19, Stufe 2; Tag 22, Stufe 1) bis zur vollständigen Remission am Tag 23. Dieses **Symptom**, das unmittelbar mit Beginn der Nikotिंगabe einsetzte, führten wir im Sinne einer Nebenwirkung auf den Wirkstoff Nikotin zurück. Die Patientin war der Ansicht, dass diese Symptome mit dem Nikotin in Verbindung stehen. Sie beschloss, die Therapie am 6. Tag abzubrechen und erst am 7. Tag fortzusetzen, wie wir es empfohlen hatten. **Tag fortsetzen**, da die **Symptome** bis zum 4. Tag der Nikotинeinnahme vollkommen verschwunden waren (alle Symptome, Stufe 0). In einem erneuten

Case 3 **Follow-up interview** nach etwa sechs Monaten bestätigte die Patientin, dass die Symptome nicht wieder aufgetreten waren.

Ein 41-jähriger männlicher Patient suchte unsere Ambulanz am 20.12.2022 auf, nachdem er **an** einer am 13.11. 2020 mit mäßigem Verlauf (Schwäche, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hustenanfälle, Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns, Kurzatmigkeit, Bewegungsunverträglichkeit, ständige Müdigkeit, ausgeprägtes Schwächegefühl). Zum Zeitpunkt der Vorstellung litt er **unter** einer Vielzahl anhaltender Symptome (chronische Müdigkeit - Stufe 3, Atemnot - Stufe 3, Anosmie - Stufe 5, Geschmacksverlust - Stufe 5, Muskelschwäche - Stufe 4, Schlafstörungen - Stufe 1, Kopfschmerzen - Stufe 2). Der nikotin-naive Patient stimmte einer Off-Label-Anwendung von Nikotинpflastern in der beschriebenen **Weise** zu. Leider klebte der Patient fälschlicherweise nicht die von uns empfohlene Dosis, sondern die doppelte Dosis (15 mg/24 h), was innerhalb der nächsten 7 Stunden zu unerträglichem Erbrechen (Stufe 5) und Durchfall (Stufe 5) führte, so dass der Patient die Therapie nach 10 Stunden abbrach. Trotz des Abbruchs des Nikotinkonsums **nahm** die chronische Müdigkeit am zweiten Tag nach dem Nikotinkonsum deutlich ab (Stufe 2), ging am dritten Tag weiter zurück (Stufe 1) und war am vierten Tag nicht mehr nachweisbar. Wie in den oben beschriebenen Fällen zeigten die Verläufe von Anosmie und Geschmacklosigkeit einen eher langwierigen, kontinuierlich abnehmenden Verlauf. Der Rückgang dieser beiden Symptome erfolgte in dem vorgestellten Fall

gemeinsam. Am 11. Tag nach der Nikotinapplikation kam es zu einem leichten Rückgang (Stufe 4), der am 12. und 13. Tag auf Stufe 3 fiel. Nach einem Rückgang auf Stufe 2 am 14. Tag konnte der Patient am 15. Tag alle Geruchs- und Geschmacksqualitäten vollständig wahrnehmen. Die leichten Schlafprobleme (Stufe 1) waren bereits am 1. Tag der Anwendung des Nikotinplasters (Stufe 0) dauerhaft verschwunden.

Hinsichtlich des Schwächegefühls beschrieb der Patient eine tägliche Verringerung um eine Stufe bis zum Erreichen der Stufe 1 am dritten Tag, die einen weiteren Tag anhielt, um ab dem fünften Tag dauerhaft beseitigt zu sein (Stufe 0). Die von dem Patienten mit Stufe 2 angegebenen Restkopfschmerzen waren am zweiten Tag nach der Nikotineinnahme vollständig verschwunden (Stufe 0). Dieser Patient gab auch an, dass die beschriebenen Symptome bei einer erneuten **Case 4** ~~Case 4~~ **Case 4** im Abstand von 6 Monaten nicht wieder auftraten.

Ein 52-jähriger männlicher Patient stellte sich am 1.4.2022 in unserer Ambulanz vor. Er gab an, seit einer durch einen positiven PCR-Test nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion am 3.3.2022 **unter** anhaltenden Beschwerden zu leiden (chronische Müdigkeit - Stufe 2, Kurzatmigkeit - Stufe 2, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen - Stufe 3, Stimmungsschwankungen - Stufe 2, Engegefühl in der Brust - Stufe 2, Herzklopfen - Stufe 2). Nach Ausschluss einer persistierenden akuten SARS-CoV-2-Infektion durch einen negativen PCR-Test informierten wir den Patienten über das offensichtliche Vorliegen eines Post-COVID-19-Syndroms. Der nikotin-naive und ansonsten uneingeschränkt gesunde Patient stimmte einem Therapieversuch mit einem Nikotinplaster (7,5 mg/24 h) zu. Ohne Rücksprache und entgegen unseren Empfehlungen erhöhte der Patient die Nikotindosis am 3. Tag der Therapie auf das Doppelte und beendete die Anwendung am 4. Tag nach fast vollständiger Symptomremission. Er gab an, keine Nebenwirkungen der Nikotinanwendung verspürt zu haben, weshalb er an der Wirksamkeit (zu niedrige Dosis) zweifelte und sich deshalb ab Tag 3 zwei Nikotinplaster (7,5 mg/24) aufkleben ließ.

Die chronische Müdigkeit nahm am zweiten Tag der Nikotinanwendung leicht zu (Stufe 3) und ging am fünften Tag nach Beginn der Therapie deutlich zurück (Stufe 1). Am 6. Tag war die Müdigkeit dauerhaft verschwunden. Die Atemnot des Patienten verringerte sich am 5. Tag (Stufe 1) und wurde **ab** dem 7. Tag nicht mehr bemerkt (Stufe 0). Der Patient berichtete, dass die Konzentrationsschwierigkeiten bereits am Tag des ersten Nikotinkonsums aufgehört hatten (Stufe 0). Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen hielten bis zum 4. Tag an (Stufe 2) und waren ab dem 5. Tag nicht mehr feststellbar (Stufe 0). Das empfundene Engegefühl in der Brust (Stufe 2) verringerte sich am 5. Tag (Stufe 1) und war am Folgetag nicht mehr feststellbar (Stufe 0). Das als leicht empfundene intermittierende Herzklopfen (Stufe 1) war zu Beginn des Nikotinkonsums zwei Tage lang nicht aufgetreten. Am dritten Tag der Therapie bemerkte der Patient erneut Episoden von Herzklopfen (Stufe 2), die zwei Tage lang auf dieser Stufe zu spüren waren. Am Tag 3 der Nikotineinnahme verringerten sich diese Beschwerden (Stufe 1) und verschwanden am Tag 4 endgültig. Wir interpretierten dieses erneute Auftreten von Herzklopfen als eine klassische Substanznebenwirkung von Nikotin, die spontan aufhörte und keine weitere Therapie erforderte. In einem **Gespräch** drei Monate nach dem Eingriff bestätigte der Patient, dass er kein Wiederauftreten der Symptome, die **ihn** zu uns geführt hatten, bemerkt hatte.

Diskussion

In allen von uns vorgestellten Fällen kam es unmittelbar nach der Anwendung des Nikotinplasters oder in rascher Folge nach der Behandlung zu einer deutlichen Linderung der Symptome. Es gab deutliche Unterschiede im Muster und im zeitlichen Verlauf der Symptomlinderung. Der Verlauf der Symptomverbesserung in den von uns vorgestellten Fällen war unabhängig von der unterschiedlichen Dauer des Bestehens vor der Nikotintherapie. Bemerkenswert ist, dass sich in allen Fällen die Erschöpfungszustände wie Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit und Belastungsunverträglichkeit gleich schnell verbesserten.

nach der Nikotinexposition (spätestens am 6. Tag). Bei Beeinträchtigung oder Verlust des Geschmacks- und Geruchssinns wurde eine Verbesserung in eher langwierigen Verläufen bis zur vollständigen Wiederherstellung dieser Sinne über 13 bis 16 Tage beobachtet. Das empfundene Engegefühl in der Brust und das Herzklopfen wurden während des Herzklopfens als deutlich (Stufe 2) beschrieben und endeten am zweiten Tag nach ihrem Auftreten (am dritten Tag nach Beginn der Nikotineinnahme). Hinsichtlich des fast ausschließlich als leicht bis sehr stark empfundenen Engegefühls in der Brust gab die Patientin an, keine Leistungsminderung verspürt zu haben, so dass eine koronarvaskuläre Genese **aus Sicht** des Autors unrealistisch erscheint. Die Patientin dokumentierte eine Erholung von dieser Nebenwirkung bis zum 22. Tag nach Beginn der Nikotintherapie. Tag nach Beginn der Nikotintherapie. Das Ausmaß der viralen AChR-Blockade kann von Person zu Person stark variieren, was sicherlich den Verlauf der Symptomreduktion beeinflusst und möglicherweise individuelle Nikotindosen und Applikationsintervalle erfordert. Alle beschriebenen Fälle wurden bei Nichtrauchern beobachtet. Schwere Nebenwirkungen beobachteten wir nur bei dem Patienten, der irrtümlich die doppelte, von uns empfohlene Dosis angewendet hatte. Starke Übelkeit mit Schweißausbrüchen und wiederholtem Erbrechen sind klassische Nebenwirkungen von Nikotin, weshalb dieser Patient die Therapie abbrach. Bei fortgesetzter Nikotinabstinenz gingen jedoch alle zuvor von der Patientin beklagten Symptome bis zur Restitutio ad **integrum** am 15. Tag nach der Nikotinanwendung zurück. Tag nach der Nikotinapplikation zurück. **Aus Sicht** des Autors spricht dieser Verlauf eher für die zugrunde liegende Hypothese, da die Verdrängung von SARS-CoV-2 **aus der** nAChR-Bindung einer gewissen Dosis-Wirkungs-Beziehung **folgen** sollte. Im Fall des Patienten, der die empfohlene Dosis **ab** Tag 3 selbständig verdoppelt hatte, vermuten wir, dass die vorherige Verabreichung der empfohlenen Dosis zu einer Gewöhnungsreaktion geführt haben könnte, die half, spätere Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Freisetzung des SARS-CoV-2-Virus **aus der** nAChR-Rezeptorbindung könnte zu Beginn der Nikotintherapie zu einer kurzen Virämie mit Anzeichen einer akuten SARS-CoV-2-Infektion führen. Diese Viruslast sollte nach kurzer Zeit von der humoralen Komponente des **Immunsystems** durch SARS-CoV-2-Antikörper, die während der akuten Infektionsphase gebildet wurden, abgeschirmt worden sein. Die transkutane Verabreichung von Nikotin gewährleistet konstante Serumspiegel ohne relevante Spitzenwerte. Eine Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit im Rahmen der Nikotinpflastertherapie konnte daher nicht beobachtet werden. Dies ist **aus Sicht** des Autors auch nicht zu erwarten. Die verblüffende Ähnlichkeit zwischen der Vielzahl der Symptome des Post-COVID-19-Syndroms und den seit langem bekannten zentralen und peripheren Symptomen des zentralen anticholinergen Syndroms (CAS)⁸⁵ bestärkt den Autor in der Annahme, dass es sich bei der Langstrecken-COVID um eine tiefgreifende Störung der cholinergen Signalübertragung handeln muss. Ursache dafür ist eine deutlich höhere Affinität von SARS-CoV-2 zum nAChR im Vergleich zum natürlichen Liganden ACh⁸¹ und dessen Verdrängung **von** AChRs mit nachfolgender Blockade der intrinsischen Aktivität von ACh am nAChR. Die vorgestellten Fälle beschreiben nur Patienten, die außer dem Post-COVID-19-Syndrom keine weiteren Begleiterkrankungen aufwiesen. Die unkritische Anwendung von Nikotinpflastern bei Patienten mit relevanten kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankungen oder

bereits bestehender Medikation ist daher nicht ratsam. Für diese Patientengruppe ist es wahrscheinlich sicherer, Nikotin unter stationären Bedingungen anzuwenden. Die Darstellung von nur vier Einzelfallbeschreibungen, die wir vorgenommen haben, lässt zweifellos keine allgemeinen Rückschlüsse auf die therapeutische Wirkung der transkutanen Nikotinverabreichung beim Post-COVID-19-Syndrom zu. Dazu sind doppelblinde, randomisierte Studien erforderlich, die aufgrund der minimalen therapeutischen Intervention leicht durchführbar erscheinen. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann nach Ansicht des Autors die psychosomatische Komponente, die andere Autoren als zentrale Komponente des COVID-Langzeitsyndroms⁸⁶ vermuten, als Teil des therapeutischen Effekts nicht sicher ausgeschlossen werden. Andererseits berichteten die Patienten keine

Rückfall der Symptome in einer späteren telefonischen Konsultation (3-6 Monate). Die Studien von Changeux et al. (2020) und Alexandris et al. (2021) zeigen die strukturell und funktionell hohe Affinität der entsprechenden SARS-CoV-2 SGP-Abschnitte zum nAChR, ohne einen quantitativen Vergleich zu den Dissoziationskonstanten (K_i) von ACh und Nikotin^{55,87} anzustellen. Daher bleibt die Verdrängung von ACh **aus der** nAChR-Bindung durch SARS-CoV-2 und die Aufhebung dieser Blockade durch Nikotin spekulativ. Die Annahme dieser Konstellation beruht allein auf der bekannten, viel höheren Affinität von Nikotin für nAChR im Vergleich zu ACh. Untersuchungen, die einem solchen quantitativen Ansatz **folgen**, wären notwendig, um die vom Autor aufgestellte Hypothese zu objektivieren. Wir sehen die hohe Belastung der Gesundheitssysteme, die die zu erwartende hohe Inzidenz des Post-COVID-19-Syndroms im Zusammenhang mit den derzeit außerordentlich langen Therapieverläufen und deren unvorhersehbaren Ergebnissen. Verglichen mit dem **geringen** therapeutischen Aufwand eines Nikotinpflasters und den gut beherrschbaren Nebenwirkungen einer bekannten Substanz scheint dies die Durchführung größerer doppelblind-randomisierter Untersuchungen auf der Grundlage der beschriebenen Hypothese zu rechtfertigen. Dies gilt umso mehr, als alle bisherigen Erklärungsversuche zur Ätiopathogenese und die **darauf** aufbauenden therapeutischen Bemühungen rein theoretische Überlegungen sind.

Schlussfolgerungen

Das Post-COVID-19-Syndrom lässt sich in seiner Pathogenese und klinischen Ausprägung gut mit einer cholinergen Neuromodulationsstörung erklären, die auf eine teilweise oder vollständige Blockade der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren durch das SARS-CoV-2-Virus zurückzuführen ist. In allen von uns untersuchten Fällen führte die transkutane Anwendung von Nikotin zu einer sofortigen Besserung der Symptome und zu einer raschen Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit (*restitutio ad integrum*). Der Verlauf der Symptomverbesserung war so individuell wie das Krankheitsbild des Post-COVID-19-Syndroms selbst. Die einfache Durchführung und die gute Kontrollierbarkeit der nur geringen Nebenwirkungen lassen randomisierte, doppelt verblindete Studien leicht durchführbar erscheinen. Der therapeutische Zugang zu diesem komplexen Krankheitsbild mit Nikotinpflastern erscheint den zeit-, personal- und kostenintensiven und oft enttäuschenden Rehabilitationsmaßnahmen für Patienten auf all diesen Ebenen weit überlegen.

Abkürzungen

aa *Aminosäure*

ACE-2 *Angiotensin-konvertierendes Enzym-2*

ACE2R *Angiotensin-konvertierendes Enzym-2-Rezeptor*

ACh *Acetylcholin*

ANS *Autonomes Nervensystem*

CAS *Zentrales Anticholinergisches Syndrom*

ZNS *Zentrales Nervensystem*

COVID-19 Coronavirus-Krankheit

2019 DA *Dopamin*

EEG *Elektroenzephalogramm*

Gamma-Aminobuttersäure *Gamma-Aminobuttersäure*

ICU-Intensivstation

Ki-Hemmkonstante

mAChRs *muskarinische Acetylcholinrezeptoren*

MM-PBSA *Molekularmechanik Poisson-Boltzmann-Oberfläche*

Myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom Myalgische
Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom

nAChRs *nikotinische Acetylcholinrezeptoren - Hauptrezeptortyp für cholinerge Neuromodulation*

neurotropher Nervenwachstumsfaktor $\text{nf-}\kappa\text{B}$ *nuclear factor kappa-*

light-chain-enhancer of activated B cells PCR *polymerase chain reaction*

PD *Parkinsonsche Krankheit*

PN-Projektionsneuronen

Hauptkomponentenanalyse *Hauptkomponentenanalyse* Prolin,

Arginin, Arginin, Alanin *Prolin, Arginin, Arginin, Alanin* RABV

Tollwutvirus

SARS-CoV-2 *Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom*

Coronavirus Typ 2 SGP *SARS-CoV-2-bezogenes Spike-Glykoprotein*

Erklärung

Conflicts of interest

Der Autor berichtet über keinen finanziellen oder nichtfinanziellen Interessenkonflikt.

Funding

Der Autor erhielt keine finanzielle Unterstützung für die Forschung, Autorenschaft und/oder Veröffentlichung dieses Artikels.

Acknowledgements

Ich danke Herrn Frank Jabin für seine beharrliche und genaue Arbeit bei der Erstellung der Bilder.

Ethics and consent

Die Ethikkommission unseres Krankenhauses genehmigte die Durchführung der als Rettungstherapie eingestuften Behandlungen und deren Veröffentlichung als Fallberichtsserie.

Consent

Alle eingeschlossenen Patienten stimmten der Off-Label-Verwendung der verwendeten Substanz nach ausführlicher Information und Veröffentlichung der Ergebnisse zu.

Availability of data

Alle Daten sind auf Anfrage bei der entsprechenden Autorin erhältlich.

Author contributions

M.L. rekrutierte die Patienten, sammelte und analysierte die Daten, schrieb und überprüfte das Manuskript.

References

1. COVID-19-Kollaborateure für überschüssige Mortalität. Schätzung der durch die COVID-19-Pandemie verursachten Übersterblichkeit: eine systematische Analyse der COVID-19-bedingten Sterblichkeit, 2020-21. *Lancet* 399, 1513-1536 (2022).
2. Weisblum, Y. et al. Flucht vor neutralisierenden Antikörpern durch SARS-CoV-2-Spike-Proteinvarianten. *Elife* 9, e61312 (2020).
3. Tang, J. W., Tambyah, P. A. & Hui, D. S. Auftreten einer neuen SARS-CoV-2-Variante in Großbritannien. *Journal of Infection* 82, e27-e28 (2021).
4. Harvey, W. T. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 19, 409-424 (2021).
5. Mohiuddin, M. & Kasahara, K. Untersuchung der Aggressivität der COVID-19 Omicron-Variante und Vorschläge für mögliche Behandlungsoptionen. *Respiratory Medicine* 191, 106716 (2022).
6. Vaughan, A. Omicron taucht auf. *New Scientist* 252, 7 (2021).
7. Karim, S. S. A. & Karim, Q. A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 398, 2126-2128 (2021).

8. Abdelnabi, R. et al. Comparing infectivity and virulence of emerging SARS-CoV-2 variants in Syrian hamsters. *EBioMedicine* 68, 103403 (2021).
9. Baker, H. A., Safavynia, S. A. & Evered, L. A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *British Journal of Anaesthesia* 126, 44-47 (2021).
10. Chu, D. K. W. et al. Introduction of ORF3a-Q57H SARS-CoV-2 Variant Causing Fourth Epidemic Wave of COVID-19, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis* 27, 1492-1495 (2021).
11. Pinho, R. D. N. L. et al. Mental Health and Burnout Syndrome Among Postgraduate Students in Medical and Multidisciplinary Residencies During the COVID-19 Pandemic in Brazil: Protocol for a Prospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc* 10, e24298 (2021).
12. Graichen, H. Was ist der Unterschied zwischen der ersten und der zweiten/dritten Welle von Covid-19? - German perspective. *J Orthop* (2021) doi:10.1016/j.jor.2021.01.011.
13. Rimmer, A. Covid-19: BMA warnt, dass die Langzeitsymptome tiefgreifende Auswirkungen haben werden. *BMJ* m3218 (2020) doi:10.1136/bmj.m3218.
14. Lamprecht, B. Gibt es ein **Post-COVID-Syndrom**? *Pneumologe* 17, 398-405 (2020).
15. Yelin, D. et al. **Long-term** consequences of COVID-19: research needs. *The Lancet Infectious Diseases* 20, 1115-1117 (2020).
16. Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. & Brown, R. Immediate and **long-term** consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy* 12, 69 (2020).
17. Lee, Y., Min, P., Lee, S. & Kim, S.-W. Prävalenz und Dauer des akuten Geruchs- oder Geschmacksverlusts bei COVID-19-Patienten. *J Korean Med Sci* 35, e174 (2020).
18. Stam, H., Stucki, G. & Bickenbach, J. Covid-19 und Post-Intensivpflege-Syndrom: A Call for Action. *J Rehabil Med* 52, jrm00044 (2020).
19. Draulans, D. "Endlich hat mich ein Virus erwischt". Wissenschaftler, der Ebola und HIV bekämpfte, denkt über den Tod **durch** COVID-19 nach. *Science* (2020) doi:10.1126/science.abc7042.
20. Rubino, F. et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 383, 789-790 (2020).
21. Tenforde, M. W. et al. Symptombdauer und Risikofaktoren für eine verzögerte Rückkehr zur gewohnten Gesundheit bei ambulanten Patienten mit COVID-19 in einem multistaatlichen Netzwerk von Gesundheitssystemen - Vereinigte Staaten, März bis Juni 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 993-998 (2020).
22. Barker-Davies, R. M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 54, 949-959 (2020).
23. Yong, S. J. Persistent **Brainstem** Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem. Neurosci.* acschemneuro.0c00793 (2021) doi:10.1021/acschemneuro.0c00793.
24. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & für die Genelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Anhaltende Symptome bei Patienten nach akutem COVID-19. *JAMA* 324, 603 (2020).

25. Sawadogo, S. A., Dighero-Kemp, B., Ouédraogo, D. -D., Hensley, L. & Sakandé, J. How NETosis could drive "Post-COVID-19 syndrome" among survivors. *Immunology Letters* 228, 35-37 (2020).

26. Carod Artal, F. J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *RevNeurol* 72, 384 (2021).
27. Klitzman, R. L. Muss sich auf das "Post-COVID-19-Syndrom" vorbereiten. *Das amerikanische Journal für Bioethik* 20, 4-6 (2020).
28. Farsalinos, K. et al. Editorial: Nikotin und SARS-CoV-2: COVID-19 ist möglicherweise eine Erkrankung des nikotinischen cholinergen **Systems**. *Toxicology Reports* 7, 658-663 (2020).
29. Scordo, K. A., Richmond, M. M. & Munro, N. Post-COVID-19-Syndrom: Theoretische Grundlage, Identifizierung und Management. *AACN Advanced Critical Care* 32, 188-194 (2021).
30. Higgins, V., Sohaei, D., Diamandis, E. P. & Prassas, I. COVID-19: **from** an acute to chronic disease? Mögliche **langfristige** gesundheitliche Folgen. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 58, 297- 310 (2021).
31. Phillips, S. & Williams, M. A. Confronting Our Next National Health Disaster - Long-Haul Covid. *N Engl J Med* 385, 577-579 (2021).
32. Nath, A. Long-Haul COVID. *Neurology* 95, 559-560 (2020).
33. Goërtz, Y. M. J. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 6, 00542-02020 (2020).
34. Sher, L. Post-COVID-Syndrom und Selbstmordrisiko. *QJM: An International Journal of Medicine* hcab007 (2021) doi:10.1093/qjmed/hcab007.
35. Vink, M. & Vink-Niese, A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lehren **aus** der Qure-Studie zum Q-Fieber-Müdigkeitssyndrom. *Gesundheitswesen* 8, 552 (2020).
36. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged **from** hospital: a cohort study. *The Lancet* 397, 220-232 (2021).
37. Mendelson, M. et al. Long-COVID: An evolving **problem** with an extensive impact. *S Afr Med J* 111, 10 (2020).
38. Ortelli, P. et al. Neuropsychologische und neurophysiologische Korrelate der Müdigkeit bei post-akuten Patienten mit neurologischen Manifestationen von COVID-19: Einblicke in ein schwieriges **Symptom**. *Zeitschrift für Neurologische Wissenschaften* 420, 117271 (2021).
39. Mardani, M. Post-COVID-Syndrom. *Arch Clin Infect Dis* 15, (2020).
40. Görlinger, K., Dirkmann, D., Gandhi, A. & Simioni, P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: Was wissen wir bereits und wo liegen die Wissenslücken? *Anästhesie & Analgesie* 131, 1324-1333 (2020).
41. Dani, M. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale Gründe, Physiologie und Managementstrategien. *Clin Med* 21, e63-e67 (2021).
42. Alonso-Lana, S., Marquié, M., Ruiz, A. & Boada, M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front. Aging Neurosci.* 12, 588872 (2020).

43. Liu, J. W.T. W., de Luca, R. D., Mello Neto, H. O. & Barcellos, I. Post-COVID-19-Syndrom? Neue tägliche anhaltende Kopfschmerzen nach COVID-19. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 78, 753-754 (2020).
44. Staats, P., Giannakopoulos, G., Blake, J., Liebler, E. & Levy, R. M. The Use of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation to Treat Respiratory Symptoms Associated with COVID -19: A Theoretical Hypothesis and Early Clinical Experience. *Neuromodulation: Technologie an der neuronalen Schnittstelle ner.* 13172 (2020)
doi:10.1111/ner.13172.
45. Puntmann, V. O. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5, 1265 (2020).
46. Novak, P. Post-COVID-19-Syndrom in Verbindung mit orthostatischem zerebralen Hypoperfusionssyndrom, Small-Fiber-Neuropathie und Nutzen der Immuntherapie: ein Fallbericht. *eNeurologicalSci* 21, 100276 (2020).
47. Rábano-Suárez, P. et al. Generalisierter Myoklonus bei COVID-19. *Neurology* 95, e767-e772 (2020).
48. Iyer, M. et al. COVID-19: ein Update zu diagnostischen und therapeutischen Ansätzen. *BMB Rep* 53, 191-205 (2020).
49. Jeong, G. U., Song, H., Yoon, G. Y., Kim, D. & Kwon, Y.-C. Therapeutische Strategien gegen COVID-19 und strukturelle Charakterisierung von SARS-CoV-2: Ein Überblick. *Front. Microbiol.* 11, 1723 (2020).
50. Wong, T. L. & Weitzer, D. J. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina* 57, 418 (2021).
51. Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M. & Edison, P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* n1648 (2021) doi:10.1136/bmj.n1648.
52. Tirelli, U., Taibi, R. & Chirumbolo, S. Post-COVID-Syndrom: eine neue Herausforderung für die Medizin. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 25, 4422-4425 (2021).
53. Leitzke, M., Stefanovic, D., Meyer, J.-J., Schimpf, S. & Schönknecht, P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med* 6, 22 (2020).
54. Leitzke, M. & Schönknecht, P. The Viral Accelerated NF- κ B Pathway Probably Drives COVID-19-associated Coagulopathy via Excessive Transcription of Tissue Factor and Plasminogen Activator Inhibitor 1 - Case Report. *Arch Clin Biomed Res* 05, (2021).
55. Changeux, J.-P., Amoura, Z., Rey, F. A. & Miyara, M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus. Biologies* 343, 33-39 (2020).
56. Steardo, L., Steardo, L., Zorec, R. & Verkhratsky, A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol* 229, (2020).
57. Miyara, M. et al. Niedriger Anteil täglicher Raucher bei Patienten mit symptomatischem COVID-19.
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.10.20127514> (2020)
doi:10.1101/2020.06.10.20127514.
58. Hippisley-Cox, J. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin

receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. Herz 106,1503 (2020).

59. Farsalinos, K. et al. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico-Identifizierung einer Interaktion zwischen SARS-CoV-2 und nikotinergen Rezeptoren mit potenziellen therapeutischen Implikationen. *IJMS* 21, 5807 (2020).
60. Picciotto, M.R., Higley, M.J. & Mîneur, Y. S. Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron* 76, 116-129 (2012).
61. Wess, J. Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology. *Trends in Pharmacological Sciences* 24, 414-420 (2003).
62. Jones, S. V. P. et al. Muscarinic Acetylcholine Receptors. in *Molecular Biology of G-Protein-Coupled Receptors* (ed. Brann, M.R.) 170-197 (Birkhäuser Boston, 1992). doi:10.1007/978-1-4684-6772-7_8.
63. Gotti, C., Zoli, M. & Clementi, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends in Pharmacological Sciences* 27, 482-491 (2006).
64. Hurst, R., Rollema, H. & Bertrand, D. Nicotinsche Acetylcholinrezeptoren: From basic science to therapeutics. *Pharmakologie & Therapeutik* 137, 22-54 (2013).
65. Scarr, E. Muscarinsche Rezeptoren: Their Roles in Disorders of the Central Nervous System and Potential as Therapeutic Targets. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18, 369-379 (2012).
66. Spurny, R. et al. Molecular blueprint of allosteric binding sites in a homologue of the agonist-binding domain of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, E2543-E2552 (2015).
67. Picciotto, M.R. Nicotine as a modulator of behavior: beyond the inverted U. *Trends in Pharmacological Sciences* 24, 493-499 (2003).
68. Gotti, C. & Clementi, F. Neuronale nikotinsche Rezeptoren: von der Struktur zur Pathologie. *Progress in Neurobiology* 74, 363-396 (2004).
69. Lloyd, G. K. & Williams, M. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Novel Drug Targets. *J Pharmacol Exp Ther* 292, 461 (2000).
70. Hogg R. C., Raggenbass, M. & Bertrand, D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. in *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* vol. 147 1-46 (Springer Berlin Heidelberg, 2003).
71. Dajas-Bailador, F. & Wonnacott, S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends in Pharmacological Sciences* 25, 317-324 (2004).
72. Hogg R. & Bertrand, D. Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets. *CDTCNSND* 3, 123-130 (2004).
73. Picciotto, M.R. et al. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice: physiological and behavioral phenotypes and possible clinical implications. *Pharmakologie & Therapeutik* 92, 89-108 (2001).
74. Buisson, B. & Bertrand, D. Chronic Exposure to Nicotine Upregulates the Human $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Function. *J. Neurosci.* 21, 1819-1829 (2001).
75. Schwartz, R. & Kellar, K. Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. *Science* 220, 214-216 (1983).

76. French, S. J., Humby, T., Horner, C. H., Sofroniew, M. V. & Rattray, M. Hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA levels are altered by local administration of nicotine, carbachol and pilocarpine. *Molekulare Hirnforschung* 67, 124-136 (1999).
77. Newhouse, P. et al. Nikotinbehandlung bei leichter kognitiver Beeinträchtigung: Eine 6-monatige doppelblinde klinische Pilotstudie. *Neurology* 78, 91-101 (2012).
78. Sandborn, W. J. Transdermal Nicotine for Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *Ann Intern Med* 126, 364 (1997).
79. Pullan, R. D. et al. Transdermales Nikotin bei aktiver Colitis ulcerosa. *N Engl J Med* 330, 811-815 (1994).
80. Villafane, G. et al. Chronisch hochdosiertes transdermales Nikotin bei der Parkinson-Krankheit: eine offene Studie: Chronisch hoch dosiertes transdermales Nikotin bei der Parkinson-Krankheit. *Europäische Zeitschrift für Neurologie* 14, 1313-1316 (2007).
81. Oliveira, A. S. F. et al. A potential interaction between the SARS-CoV-2 spike protein and nicotinic acetylcholine receptors. *Biophysikalische Zeitschrift* 120, 983-993 (2021).
82. Homeyer, N. & Gohlke, H. Free Energy Calculations by the Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area Method. *Mol. Inf.* 31, 114-122 (2012).
83. Anand, P., Nagarajan, D., Mukherjee, S. & Chandra, N. ABS-Scan: In silico alanine scanning mutagenesis for binding site residues in protein-ligand complex. *F1000Res* 3, 214 (2014).
84. Gotti, C. et al. Pharmacology and Biophysical Properties of $\alpha 7$ and $\alpha 7 - \alpha 8$ α -Bungarotoxin Receptor Subtypes Immunopurified from the Chick Optic Lobe. *European Journal of Neuroscience* 6, 1281- 1291 (1994).
85. Heck, M. & Fresenius, M. Zentrales anticholinerges Syndrom. in *Repetitorium Anaesthesiologie* 609- 612 (Springer Berlin Heidelberg, 2001). doi:10.1007/978-3-662-12917-3_47.
86. Stengel, A., Malek, N., Zipfel, S. & Goepel, S. Long Haulers-What Is the Evidence for Post-COVID Fatigue? *Front. Psychiatry* 12, 677934 (2021).
87. Alexandris, N. et al. Nicotinisches cholinerges System und COVID-19: In-silico-Bewertung von nikotinischen Acetylcholinrezeptor-Agonisten als potenzielle therapeutische Interventionen. *Toxikologische Berichte* 8, 73-83 (2021).

Tables

Die Tabellen 1 bis 6 sind in den Ergänzenden Dateien zu finden.

Figures

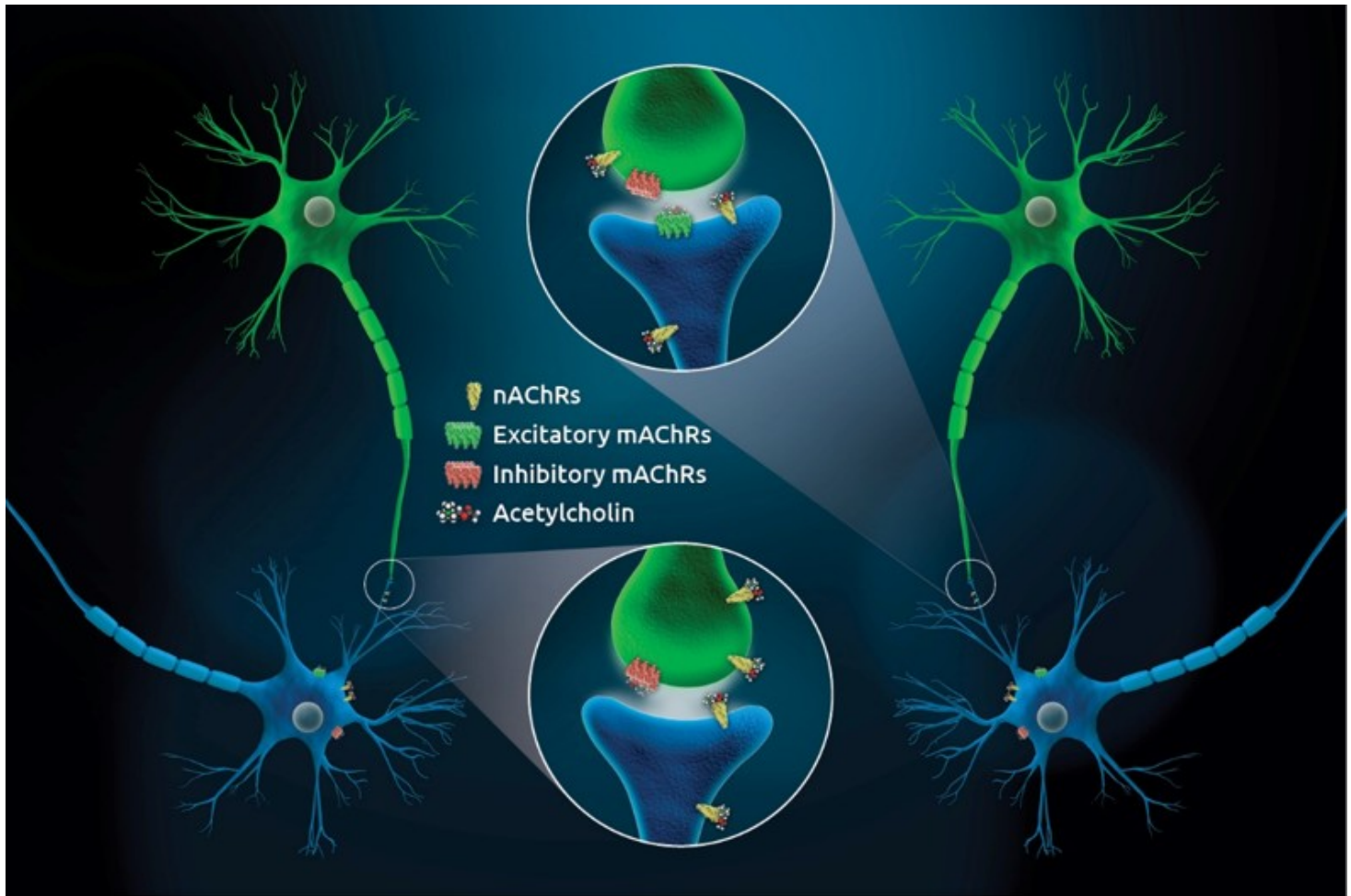


Figure 1

(**cholinergic neuromodulation**): AChRs befinden sich an den Membranen neuronaler Zellkörper sowie an prä- und postsynaptischen Stellen und an den axonalen Membranen. Die ACh-Bindung reguliert die Geschwindigkeit und Menge der Transmitterfreisetzung und die Erregbarkeit der Zellen und steuert den Netzwerkbetrieb zwischen mehreren Kerngruppen und das synchronisierte Antwortverhalten auf interne und externe Stimulationen. Die cholinerge Neuromodulation ist für die neuronale Plastizität, die neuronale Entwicklung und Lernprozesse unerlässlich. So werden zahlreiche physiologische Funktionen (Schlaf, Erregung, Müdigkeit, Angst, Ernährungsverhalten, Kognition und zentrale Schmerzverarbeitung) interaktiv durch cholinerge Neuromodulation reguliert. Die beiden Subtypen der AChR binden trotz ACh entweder an Nikotin (nAChRs) oder Muscarin (mAChRs). Während mAChRs langsam wirken und erregende oder hemmende Übertragungseffekte über zahlreiche kanonische und nicht-kanonische Wege fördern, bestehen nAChRs aus einer homomeren (α) oder heteromeren (α/β) Konfiguration von 5 Untereinheiten, die Kalziumkanäle mit einer schnellen Reaktion auf agonistische Stimulation bilden. Diese allosterischen nAChRs sind die Hauptstrukturen der zentralen und autonomen Neuromodulation und unterliegen einer bemerkenswerten Plastizität in Bezug auf Anzahl, Bindungsstellen und Affinität in Abhängigkeit von der Stimulation durch Agonisten.

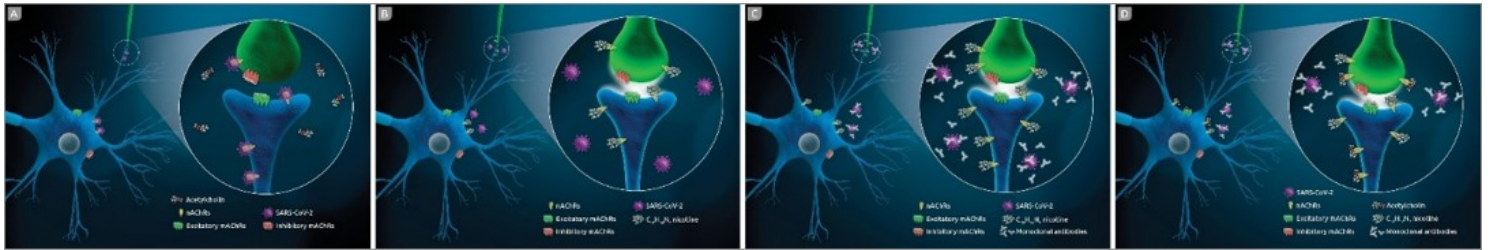


Figure 2

(nAChR-Kompetition von ACh, SARS-CoV-2, C₁₀H₁₄N₂ Nikotin): Membrangebundene neuromodulatorische nAChRs werden von SARS-CoV-2-Viren auf nicht-intrinsische Weise angeheftet, wodurch der natürliche Ligand (ACh) verdrängt und die neuromodulatorische cholinerge Signalübertragung erheblich beeinträchtigt wird (A). Aufgrund der hohen Affinität von Nikotin zu den nAChRs wird das Virus seinerseits aus der Bindung an die nAChRs durch Nikotin extrudiert, was zu einer tiefgreifenden intrinsischen Wirkung an den nAChRs führt und somit die Blockade der cholinergen neuromodulatorischen Signalübertragung aufhebt (B). Da COVID-Langzeitpatienten bereits SARS-CoV-2-spezifische Antikörper gebildet haben, werden die freigesetzten Viren von diesen Antikörpern abgefangen, wodurch eine Reinfektion mit SARS-CoV-2 aufgrund des Wiederauftretens des Virus in der Blutbahn verhindert wird (C). Darüber hinaus führen sowohl die hohe intrinsische Aktivität von Nikotin an nAChR als auch die nikotinische Hochregulierung von nAChR zur Wiederherstellung der ACh-vermittelten Neuromodulation (D).

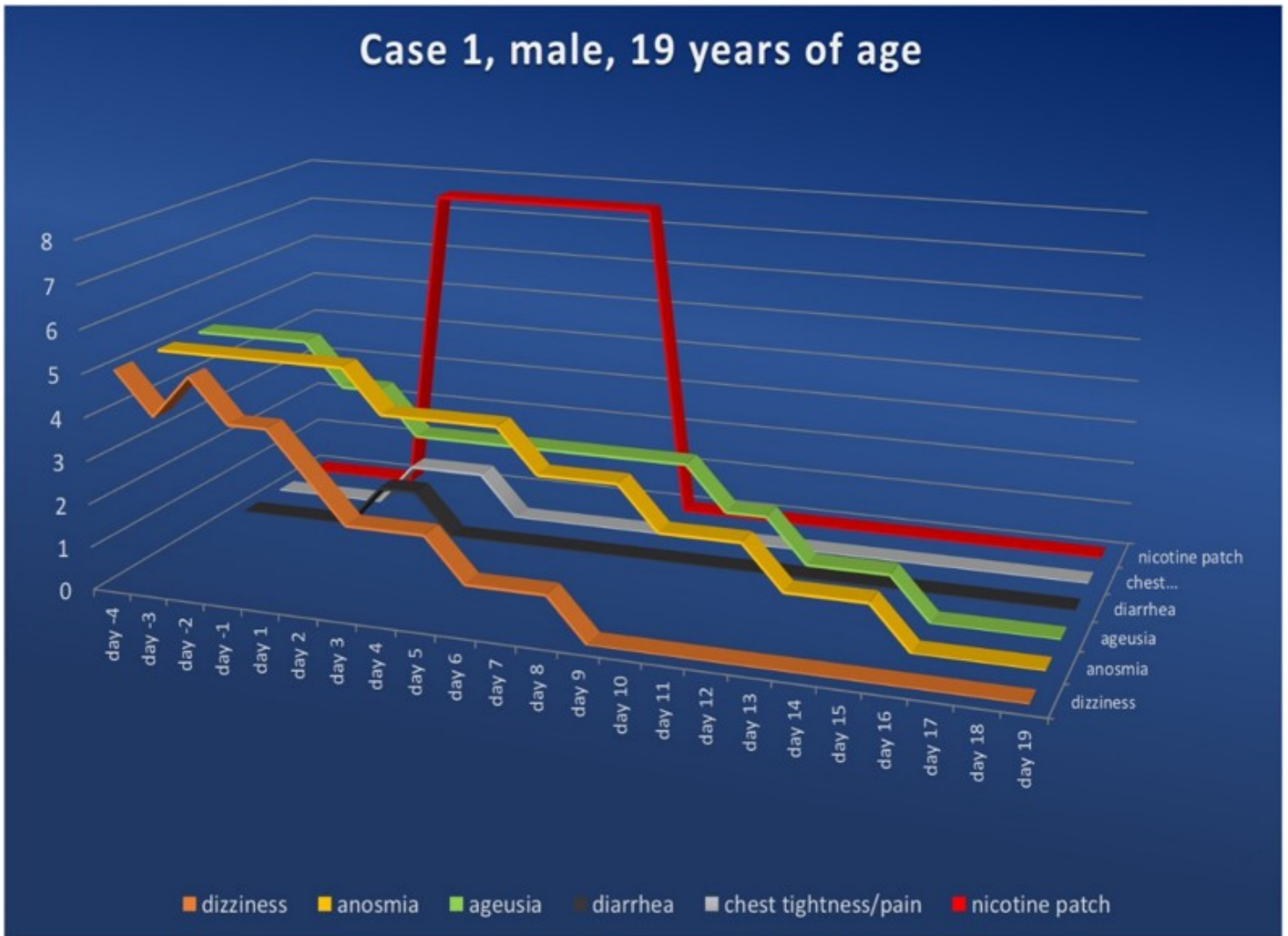


Figure 8

Symptom score of Case 1 vom 4.th Tag vor bis zum 26.th nach der Nikotineinnahme (4th symptomfreier Tag). Sie zeigt deutlich, dass mit Beginn der Nikotinbehandlung die Symptomwerte bei allen beklagten Symptomen kontinuierlich sinken. Der Zahlenwert auf der Ordinate gibt den Wert des Symptom-Scores im Falle von Symptomen und im Falle von Nikotin (rot) die abgegebene Menge pro 24 h an.

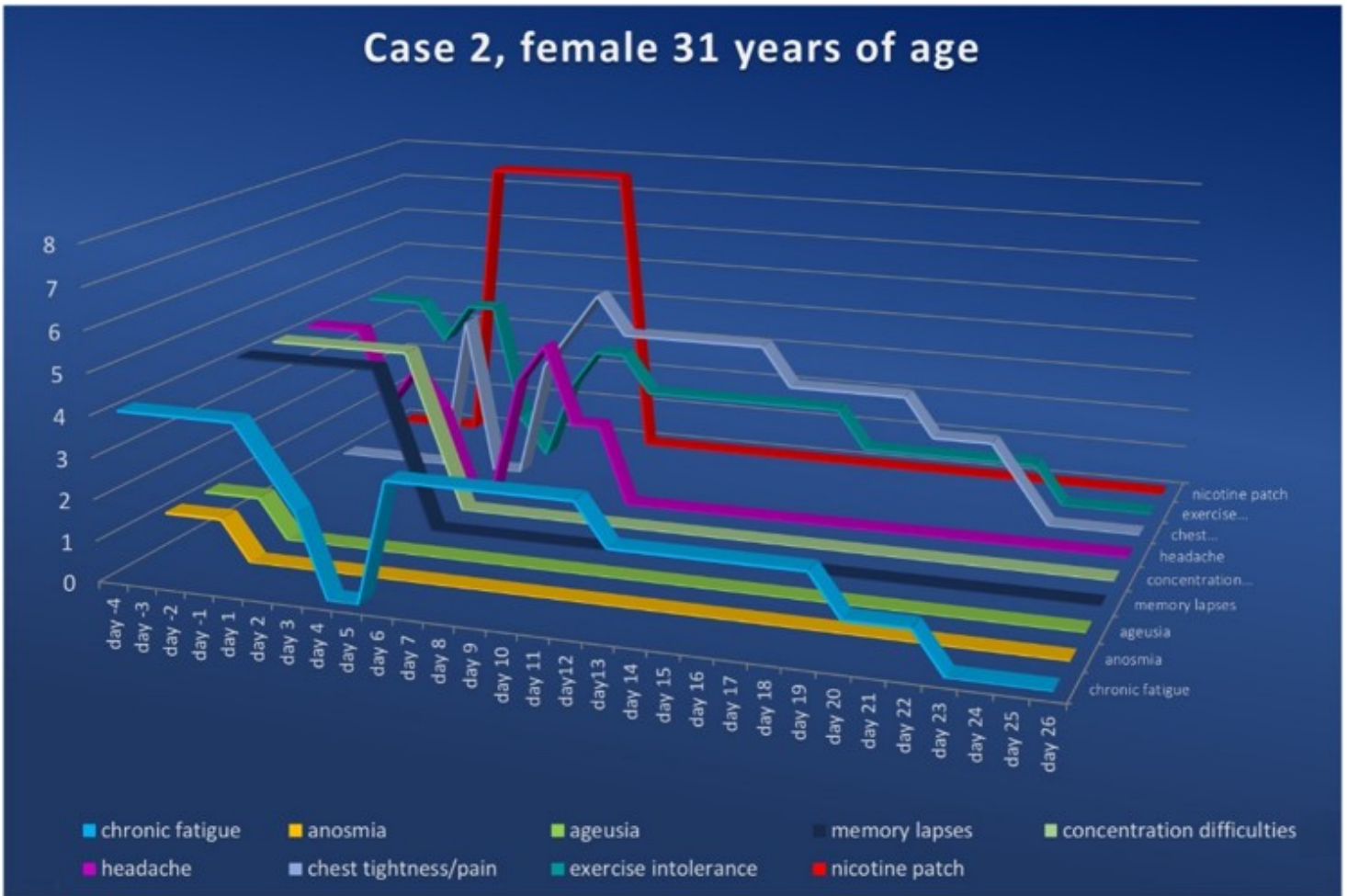


Figure 4

Symptom scores of Case 2 vom 4.th Tag vor bis zum 26.th nach der Nikotineinnahme (4th symptomfreier Tag). Sie zeigt deutlich, dass mit Beginn der Nikotinbehandlung die Symptomwerte bei allen beanstandeten Symptomen kontinuierlich sinken. Der Zahlenwert auf der Ordinate gibt den Wert des Symptom-Scores im Falle der Symptome und im Falle des Nikotins (rot) die abgegebene Menge pro 24 h an.

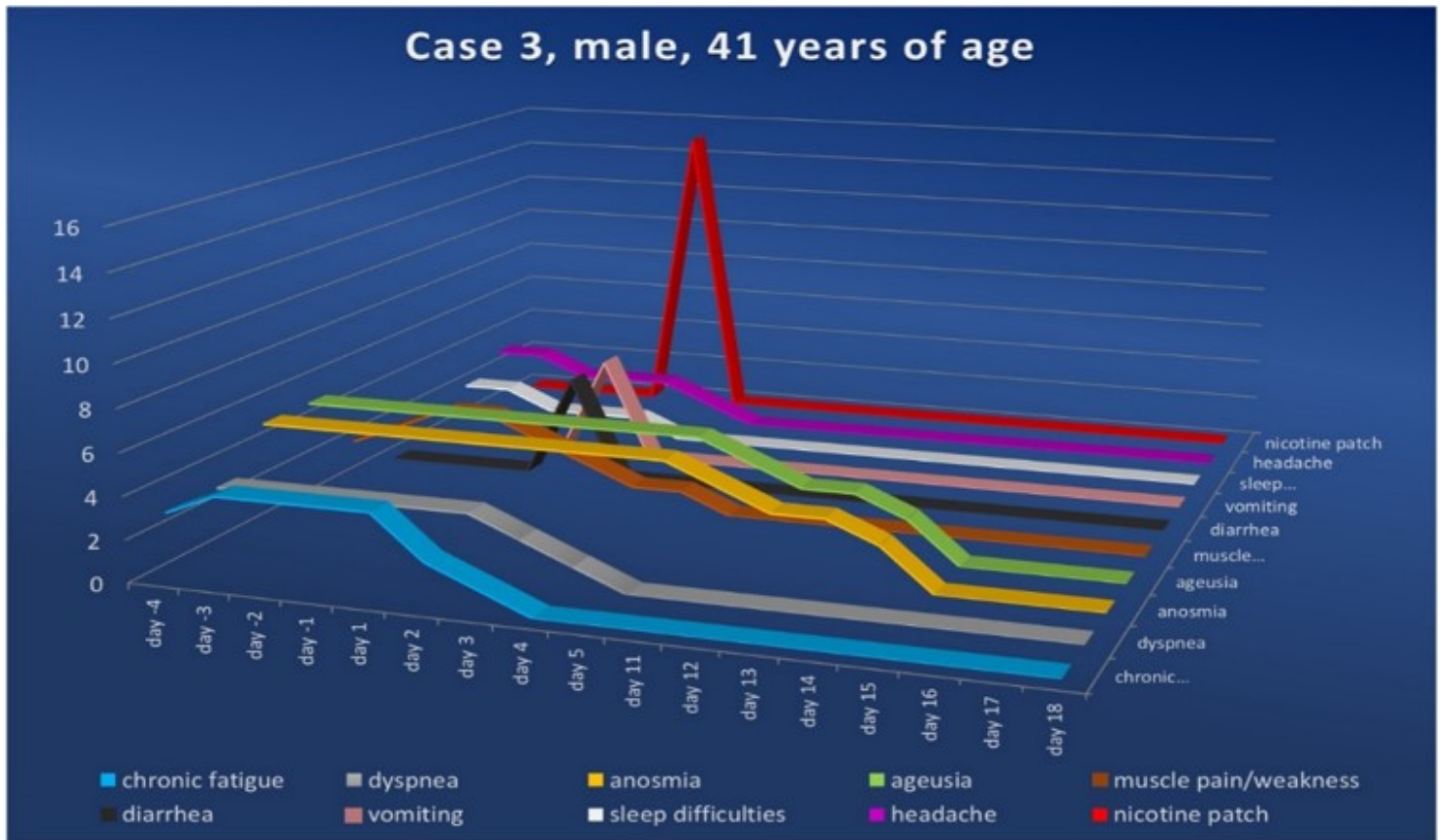


Figure 5

Symptom scores of Case 3 vom 4.th Tag vor bis zum 18.th nach der Nikotineinnahme (4th symptomfreier Tag). Es zeigt sich deutlich, dass mit Beginn der Nikotinbehandlung die Symptomwerte bei allen beklagten Symptomen kontinuierlich sinken. Die fälschlicherweise hoch dosierte Nikotineinnahme mit schweren Nebenwirkungen der Substanz (Erbrechen) und das Absetzen des Nikotins nach 10 Stunden führte jedoch zu einem völligen Rückgang der Symptome bis zum 16th Tag nach der Nikotineinnahme. Der Zahlenwert in der Ordinate gibt den Wert des Symptom-Scores im Falle von Symptomen und im Falle von Nikotin (rot) die abgegebene Menge pro 24 h an.

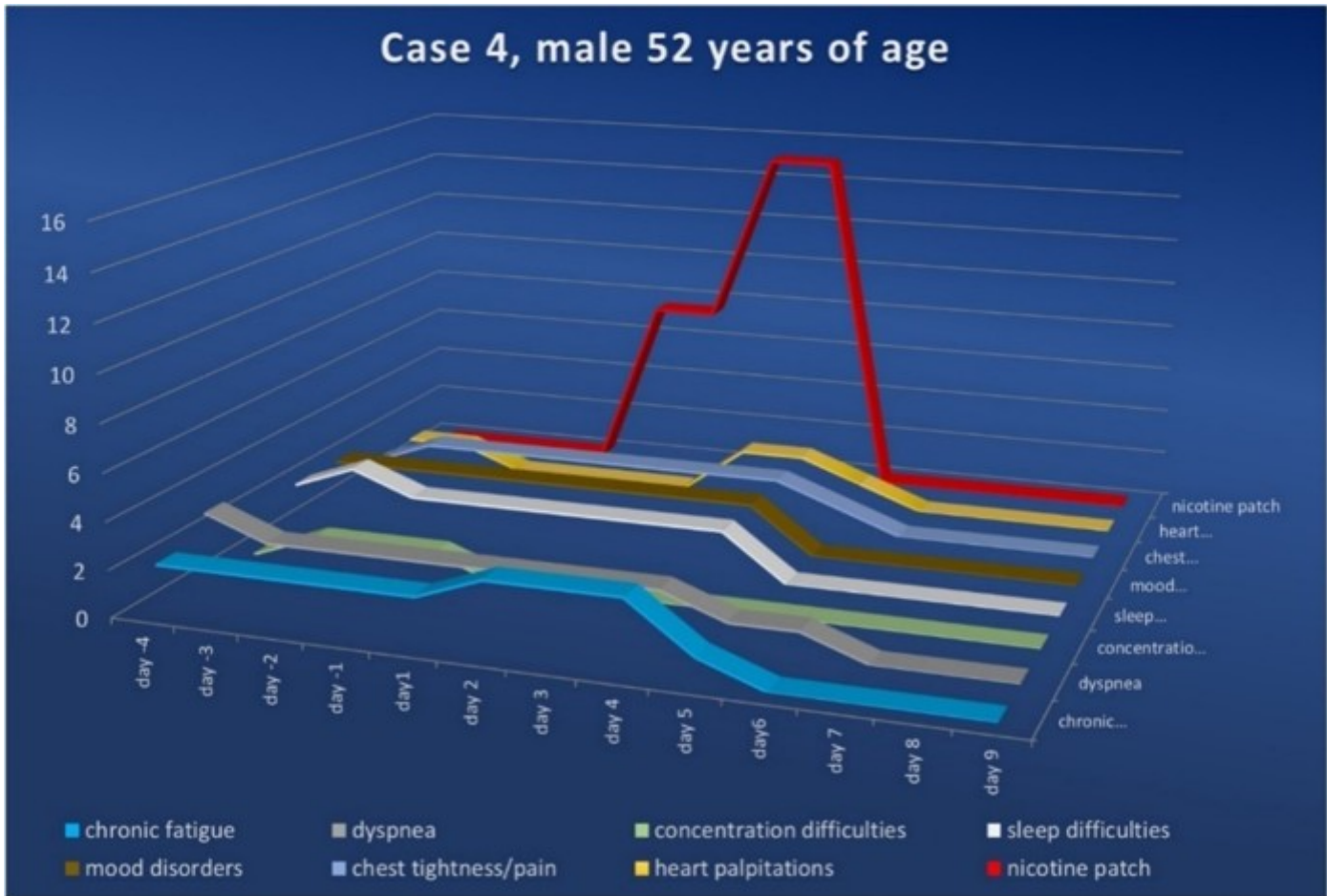


Figure 6

Symptom scores of Case 4 vom 4.th Tag vor bis zum 10.th nach der Nikotineinnahme (4.th symptomfreier Tag). Sie zeigt deutlich, dass mit Beginn der Nikotinbehandlung die Symptomwerte bei allen beklagten Symptomen kontinuierlich sinken. Der Zahlenwert auf der Ordinate gibt den Wert des Symptom-Scores im Falle der Symptome und im Falle des Nikotins (rot) die abgegebene Menge pro 24 h an.

Supplemental Data Files

Dies ist eine Liste von ergänzenden Dateien, die mit diesem Preprint verbunden sind. Zum Herunterladen anklicken.

- [Tabellen.docx](#)