

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Neurologische Manifestationen bei COVID-19

Update vom 20.12.2021

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Peter Berlit, Berlin

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalles. Leitlinien haben daher weder – im Falle von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Falle ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Living Guideline – Version 3.1

AWMF-Versionsnr.: 2.1

Erstveröffentlichung: 18. August 2020

Update: 20. Dezember 2021

Gültig bis: 17. August 2025 (Aktualisierung erfolgt mindestens einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Berlit P. et al., Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

berlit@dgn.org

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

28.01.2022 – Bitte beachten Sie folgende Änderungen

Auf den Seiten 11, 16, 114 und 115 wurden die Absätze zum Impfalter anhand der aktuellen STIKO-Empfehlungen angepasst.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe/ Beteiligung von Interessengruppen

Leitlinienkoordinator

Prof. Dr. med. Peter Berlit, Generalsekretär, Schriftleiter DGNeurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin

Leitliniengruppe

Prof. Dr. med. Julian Bösel, Klinik für Neurologie, Klinikum Kassel, DGNI

Dr. med. Christiana Franke, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Charité - Universitätsmedizin Berlin, DGN

Prof. Dr. med. Georg Gahn, Neurologische Klinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, DGNI

Prof. Dr. med. Stefan Isenmann, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, St. Josef Krankenhaus Moers

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Prof. Dr. med. Christian Nolte, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie und Center for Stroke Research Berlin (CSB), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin und Berlin Institute of Health

Dr. med. Marc Pawlitzki, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. med. Thomas Platz, Institut für Neurorehabilitation und Evidenzbasierung, BDH-Klinik Greifswald, DGNR

Prof. Dr. med. Harald Prüß, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Charité - Universitätsmedizin Berlin, DGN

Prof. Dr. med. Felix Rosenow, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main,
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt

Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen
Klinik, LMU Klinikum München

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum
Aachen

Prof. Dr. med. Götz Thomalla, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und
Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Thomas Hummel, Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und
Schmecken, Universitäts-HNO-Klinik Dresden, DGHNO-KHC

Einleitung

Die Infektion mit dem neuen Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) führt zu einem bisher unbekanntem Krankheitsbild, welches als COVID-19 (**CO**rona **V**irus **D**isease-2019) bezeichnet wird und erstmalig in der Region Hubei in China beschrieben wurde. Die Infektion wurde durch die WHO am 11.03.2020 zur Pandemie erklärt. SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Der Erreger zählt zur Gruppe der Coronaviren, die Erkrankungen von einer normalen Erkältung bis zu schweren Krankheitsverläufen verursachen können. Verwandt mit dem SARS-CoV-2-Virus sind die Viren, die das Krankheitsbild des SARS (*Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom*) und des MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) verursachen und für die eine Neurotropie nachgewiesen wurde.

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat Auswirkungen auf alle Bereiche der Medizin. Sie betrifft direkt und indirekt auch die Versorgung neurologischer Erkrankungen. Es wird diskutiert, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit dem vermehrten Auftreten von neurologischen Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Enzephalopathien und Enzephalitiden, ischämischen Schlaganfällen und intrazerebralen Blutungen sowie neuromuskulären Erkrankungen assoziiert sein könnte.

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patienten auch noch drei Monate nach der

akuten SARS-CoV-2 Infektion beschrieben. Bei diesem Post-Covid-Syndrom ist eine umfassende Diagnostik anzustreben.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen Covid-19 werden verschiedene neurologische Komplikationen wie Hirnnervenaffektionen, Enzephalomyelitiden und neuromuskuläre Erkrankungen beschrieben. Ein kausaler Zusammenhang mit den Vektorimpfstoffen besteht bei der Vakzin-induzierten immun-thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit zerebraler Sinus- und Hirnvenenthrombose.

Zahlreiche Berichte zeigen eine Verschlechterung der Versorgung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen während der Pandemie. Auswirkungen auf die Versorgung sind direkt und indirekt durch Umverteilung von Ressourcen zugunsten von SARS-CoV-2-Patienten und Schutzmaßnahmen für die Patienten und das versorgende Personal erkennbar. Sie betreffen das Handeln der Laien (z. B. Angst vor Ansteckung im Krankenhaus), den Transport ins Krankenhaus und die intrahospitale Notfallversorgung bis hin zur Rehabilitation.

Zielorientierung der Leitlinie

Diese S1-Leitlinie spricht Handlungsempfehlungen für die Versorgung von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich neurologischer Manifestationen, von neurologisch Erkrankten mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion, von Betroffenen mit Post-Covid-Syndrom und für den Umgang mit möglichen Impfkomplicationen der SARS-CoV-2-Impfung aus. Dabei soll diese Leitlinie in der Praxis und Klinik einfach anwendbar sein.

Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre neurologische Versorgung.

Zwar können Patienten mit neurologischen Symptomen bei Covid-19-Infektion zunächst in ambulanten (Haus-)Arztpraxen oder Notaufnahmen vorstellig werden, von hier aus ist bei Diagnosestellung aber umgehend die Einweisung in eine neurologische Klinik, vorzugsweise mit neurologischer Intensivstation, notwendig. Alle neurologischen Manifestationen erfordern eine rasche

stationäre Diagnostik und Therapie als Notfallindikation. Zeitnah sind rehabilitative und sozialmedizinische Maßnahmen zu initiieren und ambulant fortzusetzen. Ambulante Verlaufskontrollen sind insbesondere zum Ausschluss von Folgeerkrankungen und -schäden erforderlich. Bei Betroffenen mit Post-Covid-Syndrom ist eine umfassende Diagnostik anzustreben. Neurologische Manifestationen nach SARS-CoV-2-Impfung erfordern eine rasche Diagnostik und Therapie als Notfallindikation.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärztinnen und Ärzte, die Patienten mit V. a. oder bestätigter COVID-19-Infektion und neurologischen Symptomen behandeln, und zur Information an alle an der Versorgung dieser Patienten beteiligten Berufsgruppen, zudem an Betroffene und Angehörige. Sie dient zur Information von Leistungserbringern (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2, COVID-19, Long-Covid-Syndrom, Post-Covid-Syndrom, SARS-CoV-2-Impfung, Anosmie, Hyposmie, Parosmie, Phantosmie, Ageusie, Hypogeusie, Epidemiologie, Enzephalopathie, Zytokinsturm, Enzephalitis, epileptische Anfälle, Anfallsrezidiv, Arzneimittelinteraktionen, Meningoenzephalitis, Myelitis, Enzephalomyelitis, neuromuskuläre Erkrankungen, Myositis, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Miller Fisher-Syndrom, critical illness weakness, critical illness neuropathy, critical illness myopathy, Intensive Care Unit acquired weakness, ECMO, Beatmung, Aufwachreaktion, Delir, Status epilepticus, Neuromonitoring, Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, intrakranielle Blutung, Vakzin-induzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT), Sinus- und Hirnvenenthrombose

Anmerkung: Änderungen und Ergänzungen gegenüber der Vorgängerversion sind in den Abschnitten „Was gibt es Neues?“ sowie „Kernaussagen“ **blau** gesetzt.

Was gibt es Neues?

- Nach durchgemachter Covid-19-Infektion kann es zu persistierenden neurologischen, insbesondere neurokognitiven, Symptomen kommen. Bei einem Zeitraum von mehr als 3 Monaten nach der Akutinfektion wird von einem Post-Covid-Syndrom gesprochen.
- Eine vorbestehende neurologische Erkrankung ist nach aktuellem Wissensstand keine Kontraindikation gegen eine SARS-CoV-2-Impfung.
- Eine SARS-CoV-2-Impfung ist generell auch unter laufender Immuntherapie sinnvoll und sicher, wobei die Impfantwort insbesondere unter breit wirksamen Immunsuppressiva sowie B-Zell-depletierenden Therapien und S1P-Modulatoren verringert sein kann. Entsprechende Impfstrategien wurden in der aktuellen Leitlinienfassung ergänzt.
- In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen Covid-19 werden verschiedene neuromuskuläre Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Plexopathien, Polyneuritiden und Myopathien beschrieben. Nach der SARS-CoV-2-Impfung mit Vektorimpfstoffen kann es zu einer Vakzin-induzierten immun-thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit zerebralen Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen kommen.

Neuroimmunologie

- Auf Grundlage der bisherigen Fallberichte einer COVID-19-Erkrankung unter einer Immuntherapie ist nicht von einem generell erhöhten Infektionsrisiko bzw. einer erhöhten Mortalität auszugehen. Nur für die monoklonalen Antikörper gegen das CD20-Antigen (Rituximab und Ocrelizumab) liegen Berichte vor, die ein erhöhtes Infektions- und Mortalitätsrisiko ergaben.
- Ein höheres Alter, der Grad der Behinderung sowie Übergewicht scheinen prognostisch ungünstig für den COVID-19-Verlauf bei MS-Patienten zu sein.

Enzephalopathie

- Enzephalopathien zeigen eine klare Assoziation mit höherer Morbidität und Mortalität.

- Eine belastbare Grundlage für spezifische Therapiemaßnahmen existiert bislang nicht. Immunmodulatorische Ansätze (Steroide, IVIG, Plasmapherese, Antikörper) nehmen zu.

Enzephalitis

- Histologisch wird der Nachweis von SARS-CoV-2 in verschiedenen Hirnregionen beschrieben. Die Zeichen der Neuroinflammation korrelieren jedoch nicht mit dem Virusbefall, sodass vermutlich der lokal schädigende Einfluss des Virus keine entscheidende Rolle spielt.
- Eine akute Enzephalitis kann differenzialdiagnostisch Ausdruck einer Autoimmunenzephalitis sein, auch para- oder postinfektiös infolge einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten.
- Eine Virus-Enzephalitis durch SARS-CoV-2 mit Virusnachweis im Liquor scheint sehr selten zu sein.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

- Eine Infektion mit SARS-CoV-2 geht mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle einher. Bei Patienten mit COVID liegt die Inzidenz bei 1.1-1.6%. Das Risiko ist insbesondere in den ersten Wochen nach der Infektion erhöht.
- Patienten mit typischem kardiovaskulären Risikoprofil haben ein erhöhtes Risiko, bei COVID-19 Infektion einen Schlaganfall zu erleiden. Gleichzeitig gibt es vereinzelt auch kryptogene Schlaganfälle bei jüngeren COVID-19-Patienten ohne relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil mit einer Häufung großer Gefäßverschlüsse.
- Eine Assoziation zwischen COVID und Schlaganfall kann über eine immunvermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems, aber auch über vaskuläre Komplikationen als Ausdruck schwerer sonstiger Organschäden vermittelt sein.
- Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese haben ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung.
- Bei der Vakzin-induzierten immun-thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) treten zerebrale Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen als seltene Komplikation der SARS-CoV-2 Impfung mit Vektorimpfstoffen auf.

Epilepsie

- Das Neuauftreten einer Epilepsie oder von akut symptomatischen Anfällen unter einer SARS-CoV-2-Infektion ist möglich, aber selten; sie sind keine typische Komplikation einer SARS-CoV-2-Infektion.
- Eine bestehende Epilepsie ist keine Kontraindikation gegen eine Impfung, welche unter Berücksichtigung möglicher individueller Merkmale (z. B. Allergien) im Allgemeinen zu empfehlen ist.
- Bei der Vakzin-induzierten immun-thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit zerebraler Sinusvenenthrombose als seltener Komplikation nach SARS-CoV-2 Impfung können akute symptomatische Anfälle, auch als Erstsymptom, auftreten.

Nerven- und Muskelaaffektionen

- Eine präexistente neuromuskuläre Erkrankung ist kein grundsätzlicher Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unter einer SARS-CoV-2-Infektion.
- Das Post-COVID-19-GBS spricht in der Regel auf die Standardtherapie mit intravenösen Immunglobulinen sowie Plasmaaustauschverfahren an.
- Die Verschlechterung einer Myasthenia gravis mit erhöhter Mortalität ist möglich.
- Eine SARS-CoV-2 Viruspersistenz nach COVID-19 konnte in autoptischer Skelettmuskulatur nicht nachgewiesen werden.
- In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen Covid-19 werden verschiedene neuromuskuläre Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Plexopathien, Polyneuritiden, Myositiden und Rhabdomyolysen beschrieben.

Störungen der Chemosensorik

- Riechstörungen bilden sich nach Covid-19 bei mehr als 85% der Patienten binnen 6 Monaten weitgehend zurück.
- Eine Anosmie ist eher durch Infektion von Stützzellen im Riechepithel und lokale Entzündungsreaktion bedingt als durch Infektion (und Destruktion) der olfaktorischen Neurone.

Neurologische Intensivmedizin

- Die häufigsten Neurologischen Manifestationen des Intensivpatienten sind Enzephalopathien, Koma, Neuropathien und Schlaganfälle.
- Intrazerebrale Blutungen scheinen mit therapeutischer Antikoagulation und ECMO assoziiert zu sein.

Neurologische Manifestationen bei Long- und Post-COVID-19 Syndrom

- Die Definition des Post-COVID-19 Syndrom erfolgt aktuell anhand zeitlicher Kriterien und kann Patienten unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion betreffen.
- Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des Post-COVID-19 Syndroms sind bislang noch unbekannt. Diskutiert werden Neurotransmitter-vermittelte Veränderungen, eine postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen.
- Unterschieden werden müssen Symptome, deren Auftreten gehäuft nach SARS-CoV-2 Infektion beschrieben ist, von bekannten neurologischen Krankheitsbildern, die nach COVID-19 auftreten können.
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patienten auch noch drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2 Infektion beschrieben. Eine umfassende Diagnostik ist anzustreben.
- Es existiert aktuell keine kausale Therapie. Bestehen Hinweise auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus, kann immunmodulatorisch behandelt werden.
- Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die im Rahmen eines Post-COVID-19 Syndroms auftreten können, ist eine interdisziplinäre Behandlung und weitere Versorgung der Patienten anzustreben.

Neurorehabilitation bei Long- und Post-COVID-19 Syndrom

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder

Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein.

- Zur Behandlung von neurologischen Post-/Long-COVID bedingter Einschränkungen leichterer Ausprägung sollen nach der fachärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Teilhabe Einschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegen zu wirken.
- Eine teilstationäre (ganztäglich ambulante) oder stationäre Neurorehabilitation sollte für Post-COVID-19-Betroffene verordnet werden, wenn nach COVID-19 krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende neurologisch bedingte Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft bestehen oder drohen, die der multimodalen fachärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen.

Covid-19-Impfungen

- Abgesehen von möglichen unspezifischen Impfreaktionen in den ersten beiden Tagen gelten Covid-19 Impfungen als nebenwirkungsarm.
- mRNA- und Vektorimpfstoffe gewähren einen hohen Schutz gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2. Eine Impfung ist ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren, einschließlich Schwangerer und Stillender, erfolgen. Dabei sind die aktuellen Empfehlungen der STIKO zu beachten.
- Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit anti-CD-20-Antikörpern oder unter einer Therapie mit einem S1P-Modulator sollten bereits 4 Wochen und über 60-Jährige und Risikopatienten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis (Boosterung) erhalten.
- Sehr selten können die in Deutschland zugelassenen COVID-19 Vakzine nach Erstgabe zu einer akuten Rhabdomyolyse, Fazialisparesen oder einem GBS führen.
- Nach Vektorimpfstoffen wurden gehäuft Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) beobachtet. Die Gefahr ist etwa um das 10-

fache im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen erhöht, aber deutlich niedriger als das Auftreten einer Thrombose im Rahmen einer Covid-19 Erkrankung.

- Leitbild der Vakzin-induzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) sind starke Kopfschmerzen, eine reduzierte Thrombozytenzahl, erhöhte D-Dimere, Plättchenfaktor 4 Antikörper und ein positiver VITT-Funktionstest. Therapie der Wahl ist die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation.

Kernaussagen

Enzephalopathie

- Bei Enzephalopathien im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion sollten folgende Pathomechanismen erwogen werden: Hypoxie, Sepsis, schwere systemische Inflammation, Organversagen.
- Neben supportiven und symptomatischen Therapiemaßnahmen sollte die Indikation für immunmodulatorische Ansätze (Steroide IVIG, Plasmapherese, Antikörper) geprüft werden.

Meningoenzephalitis

- Bei neu aufgetretenen zentralneurologischen Symptomen, insbesondere Bewusstseinsstörungen, akuten kognitiven Defiziten und epileptischen Anfällen, **soll** eine weiterführende Diagnostik mit zerebraler Bildgebung (MRT), EEG und Liquordiagnostik erfolgen.
- Neben der Routineliquor- und Erregerdiagnostik sollten eine ergänzende Bestimmung von SARS-CoV-2 mit PCR und antineuronalen Antikörpern aus dem Liquor erfolgen.
- Kalkuliert sollte bis zum Ausschluss einer Herpes-Enzephalitis eine Therapie mit einem Antiherpetikum erfolgen.

Der Einsatz von Kortikosteroiden in hohen Dosen kann bei anhaltender Persistenz der Symptome versucht werden.

Schlaganfall

- Die behandelnden ÄrztInnen von COVID-19-Patienten sollen bei möglichen zerebrovaskulären Komplikationen unverzüglich die notwendige Diagnostik veranlassen.
- Patienten mit akutem Schlaganfall und nachgewiesener Infektion mit SARS-CoV-2 sollen unter Einhaltung der entsprechenden Hygienemaßnahmen die gleiche Akutdiagnostik und Akutbehandlung erhalten wie alle Schlaganfall-Patienten.
- Wenn Thrombektomien in Intubationsnarkose erfolgen, dann sollte diese als videolaryngoskopische Intubation in Räumlichkeiten mit Absaugung erfolgen.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis

- Bei neu aufgetretenen multifokalen neurologischen Symptome soll eine Diagnostik inklusive MRT und Liquoranalyse bei Verdacht auf akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) erfolgen.
- Therapeutisch sollte initial ein 3–5-tägiger Zyklus mit Methylprednisolon (1 g/Tag) intravenös erfolgen.
- Bei persistierenden Symptomen sollten intravenöse Immunglobuline gegeben werden.

Epilepsie

- Bei bestehender Epilepsie sollte eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erfolgen.
- Bei nach einer Impfung mit Vektorimpfstoff neu auftretenden epileptischen Anfällen sollte eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose im Rahmen einer VITT ausgeschlossen werden.

Störungen der Chemosensorik

- Eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung/Anosmie soll Anlass geben zu Selbstisolation/Quarantäne, Testung auf SARS-CoV-2.
- Wenn sich die Riechfunktion nicht binnen 4 Wochen wieder normalisiert, sollte eine neurologische und HNO-ärztliche Vorstellung mit weiterer Diagnostik erfolgen.

Nerven- und Muskelaffektionen

- Bei intensivpflichtiger COVID-19-Erkrankung sollte zur Unterscheidung eines Guillain-Barré-Syndromes (GBS) von einer ICUAW („ICU-acquired weakness“ [ICU: Intensivstation]) eine neurophysiologische und Liquordiagnostik erfolgen.
- Bei einem GBS soll eine Liquordiagnostik und die serologische Testung von Gangliosid-Antikörpern erfolgen.
- Das GBS bei COVID-19-Erkrankung soll mit intravenösen Immunglobulinen oder einem Plasmaaustauschverfahren behandelt werden.
- Das GBS in zeitlichem Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Impfung soll mit intravenösen Immunglobulinen oder einem Plasmaaustauschverfahren behandelt werden.

Neuroimmunologie

- Bei der COVID-19-Infektion eines neuroimmunologisch Erkrankten sollten Immuntherapien fortgesetzt werden.
- Bei hohem individuellen Patientenrisiko kann im Einzelfall eine Deeskalationsstrategie wie eine Therapieumstellung oder eine Intervallverlängerung erfolgen.
- SARS-CoV-2 Impfungen sollen auch unter laufender Immuntherapie erfolgen.
- Sofern vertretbar, sollte die Impfung mindestens 2-4 Wochen vor Beginn einer Immuntherapie abgeschlossen sein.

Neurologische Intensivmedizin

- Nach neurologischen Manifestationen von COVID-19 sollte in der pulmonal dominierten Intensivsituation gezielt gesucht werden.
- Patienten mit invasiver Beatmung mit PEEP (Positive End-Expiratory Pressure), einer permissiven Hyperkapnie oder in Bauchlagerung sollten bezüglich einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks beobachtet werden.
- Ein multimodales Neuromonitoring sollte bei Patienten mit potentiellen zerebralen Komplikationen wie erhöhtem intrakraniell Druck erfolgen.
- Bei Verdacht auf eine zerebrale oder auch spinale Beteiligung durch COVID-19 sollte eine CT oder eine MRT durchgeführt werden.

Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19 Syndrom

- Bei Hirnnervenausfällen, Myalgien und Neuropathien mehr als drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2 Infektion soll eine umfassende Diagnostik mit neurophysiologischer Testung und Labordiagnostik (einschließlich Liquor) erfolgen.
- Bei Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen und weiteren ZNS-Symptomen mehr als drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2 Infektion soll eine umfassende Diagnostik mit neuropsychologischer Testung, zerebraler Bildgebung und Labordiagnostik erfolgen.
- Bei Hinweisen auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus sollte immunmodulatorisch behandelt werden.

- Das Post-COVID-19 Syndrom soll interdisziplinär versorgt werden.

Neurorehabilitation bei Long- und Post-COVID-19 Syndrom

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein.
- Zur Behandlung von neurologischen Post-/Long-COVID bedingter Einschränkungen leichter Ausprägung sollen nach der fachärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Teilhabeinschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegen zu wirken.
- Eine teilstationäre (ganztägig ambulante) oder stationäre Neurorehabilitation sollte für Post-COVID-19-Betroffene verordnet werden, wenn nach COVID-19 krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende neurologisch bedingte Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft bestehen oder drohen, die der multimodalen fachärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen.

Covid-19-Impfungen

- Eine SARS-CoV-2-Impfung ist ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen, einschließlich Schwangerer und Stillender. Dabei sind die aktuellen Empfehlungen der STIKO zu beachten.
- Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit anti-CD-20-Antikörpern oder mit S1P-Modulatoren sollten bereits 4 Wochen nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.
- Über 60-Jährige und Risikopatienten sollten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.

- Bei Verdacht auf eine Vakzin-induzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) sollen Thrombozytenzahl und D-Dimere bestimmt werden.
- Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie sollen die Suche nach Plättchenfaktor 4-Antikörpern und ein VITT-Funktionstest sowie eine zerebrale Bildgebung zum Nachweis einer Hirnvenen- oder Sinusthrombose erfolgen.
- Bei Vorliegen einer VITT sollen die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation erfolgen.
- Wenn starke Kopfschmerzen 4 Tage bis 3 Wochen nach der SARS-CoV-2-Impfung mit einem Vektorimpfstoff auftreten und die Laborkriterien einer VITT erfüllt sind, kann auch ohne Nachweis einer Thrombose die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation erfolgen.

Inhalt

1	Neuroimmunologische Manifestationen	19
1.1	(Infektiös-)entzündliche Komplikationen.....	19
1.2	(Autoimmun-)entzündliche Erkrankungen.....	20
	Literatur.....	29
2	Akute Enzephalopathie und akute Enzephalitis	34
2.1	Enzephalopathie.....	34
2.2	Enzephalitis.....	38
	Literatur.....	44
3	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	48
	Literatur.....	57
4	Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen	60
	Literatur.....	62
5	Störungen der Chemosensorik: Anosmie, Ageusie	65
	Literatur.....	72
6	Neuromuskuläre Erkrankungen.....	82
	Literatur.....	87
7	Neurologische Intensivmedizin.....	95
	Literatur.....	97
8	Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19 Syndrom	99
	Literatur.....	105
9	Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19	110
	Literatur.....	112
10	Covid-19 Impfungen	114
	Literatur.....	120
11	Finanzierung der Leitlinie.....	123
12	Methodisches Vorgehen.....	123
13	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	124

1 Neuroimmunologische Manifestationen

Bearbeitet von M. Pawlitzki und Sven G. Meuth, Düsseldorf

1.1 (Infektiös-)entzündliche Komplikationen

a) (Meningo-)Enzephalitis

Bisher existieren wenige Berichte über das Auftreten einer (Meningo-) Enzephalitis im Rahmen von COVID-19 [1–5, 42]. Ungeklärt ist weiterhin, ob es sich dabei um eine direkte SARS-CoV-2-Infektion des ZNS oder um ein autoimmunes, postinfektiöses Geschehen handelt. Eine zerebrale Infektion ist zwar potentiell möglich, aber sehr selten [6]. Das meist subakute Auftreten von neurologischen Symptomen wenige Tage nach den oft milden respiratorischen Symptomen spricht zwar für ein direkt infektiöses Geschehen. Andererseits wurden auch nach überstandenen pulmonalen SARS-CoV-2-Infektionen Enzephalitiden berichtet.

Diagnostik

(Sub-)akut auftretende schwere kognitive Defizite sowie Bewusstseinsstörungen stehen meist im Vordergrund. Doch auch (non-)konvulsive Anfälle oder ein akinetischer Mutismus können das Erstsymptom darstellen. Ein verzögertes Weaning oder ein anhaltendes Delir nach Extubation sollten differenzialdiagnostisch auch an eine neurologische Mitbeteiligung denken lassen. Da die Symptome jedoch teils auch wenige Tage nach einer bestätigten, bis dahin milde verlaufenen COVID-19-Erkrankung auftreten können, sollte bei erstdiagnostizierter Enzephalitis auch an eine entsprechende SARS-CoV-2-Infektion gedacht werden.

Es gibt bisher keine spezifischen MRT-Befunde. Es sind kortikale Hyperdensitäten mit partieller Kontrastmittelaufnahme wie auch flächige bilaterale Marklagerhyperintensitäten zu finden, wobei unauffällige Befunde häufig sind.

Elektroenzephalographisch werden generalisierte Veränderungen im Sinne einer Enzephalopathie beschrieben, aber auch Herdbefunde oder epilepsietypische Potenziale können auftreten. Der Liquorzellbefund reicht von einem normwertigen Zellbefund bis hin zu einer Lymphozytären

Pleozytose von teils > 100 Zellen/ μ l. Eine Blut-Liquor-Schrankenstörung kann vorliegen. Der direkte Erregernachweis mittels PCR gelingt in den wenigsten Fällen. Grundsätzlich sollte immer eine Standarderregerdiagnostik, insbesondere auf Herpesviren, erfolgen. Darüber hinaus ist eine Autoantikörperdiagnostik aus Serum und Liquor zum Ausschluss einer Autoimmunenzephalitis sinnvoll.

Therapie

Die bisherigen Therapieschemata sind nicht einheitlich. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis durch Viren der Herpesgruppe sollte ohne zeitlichen Verzug ein Antitherpetikum (in der Regel Aciclovir) intravenös verabreicht werden. Ist auch eine bakterielle Genese differenzialdiagnostisch nicht sicher auszuschließen, sollten zunächst zusätzlich Antibiotika (z. B. Cephalosporine der Gruppe 3 plus Ampicillin) verabreicht werden. Bei negativer Erregerdiagnostik und Beschwerdepersistenz kann eine Hochdosistherapie mit Methylprednisolon (1 g/Tag) über 3–5 Tage versucht werden. Es liegen auch Fallberichte für den anschließenden Einsatz von Plasmaaustauschverfahren vor, wobei in den entsprechenden Fällen zumindest liquordiagnostisch kein (infektiös-)entzündliches Muster zu erkennen war.

1.2 (Autoimmun-)entzündliche Erkrankungen

a) *Guillain-Barré-Syndrom (akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis – AIDP)*

Es gibt eine Vielzahl von Berichten über das Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung [2, 7–19, 33, 34, 43]. Wie im Rahmen von anderen Viruserkrankungen ist von einer postinfektiösen Genese auszugehen, wobei die Latenz zwischen Erstmanifestation von COVID-19 und dem Auftreten eines GBS sehr kurz zu sein scheint.

Diagnostik

Die neurologischen Symptome treten meist in einer Zeitspanne von ca. 5–10 Tagen nach einer COVID-19-Diagnose auf, wobei sich auch Wochen nach durchgemachter Infektion ein GBS entwickeln kann. Aufgrund der Gefahr von kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere einer respiratorischen Insuffizienz und von kardialen Arrhythmien, sollte eine rasche Diagnostik

eingeleitet werden, um zeitnah die Akuttherapie und ggf. eine intensivmedizinische Betreuung zu initiieren.

Das klinische Bild reicht von milden sensiblen Defiziten in Form von distal symmetrisch aufsteigenden Par- und Hypästhesien bis hin zu schweren Tetraparesen. Auch eine primäre Hirnnervenbeteiligung in Form von bilateralen Fazialis paresen, Augenmuskelparesen oder einem Miller-Fisher-Syndrom wird berichtet. Nicht selten führt der rasch progrediente Verlauf zu einer respiratorischen Insuffizienz und sogar zum Versterben der Patienten. Bei bereits intensivmedizinisch betreuten Patienten sollte insbesondere bei Auftreten von o. g. Symptomen im Verlauf, speziell bei respiratorischer Verschlechterung, an ein postinfektiöses GBS gedacht werden.

Bisher lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Schwere der COVID-19-Erkrankung und dem Auftreten bzw. dem Verlauf eines GBS abzeichnen. Teilweise wurde erst retrospektiv die Diagnose einer (durchgemachten) COVID-19-Erkrankung gestellt. Daher ist bei jeder neuen GBS-Diagnose auch eine entsprechende SARS-CoV-2-Testung zu empfehlen.

Elektroneurographisch zeigt sich meist das typische Muster einer symmetrischen, demyelinisierenden sensomotorischen Polyneuropathie. Auch axonale Schädigungsmuster können bei schweren Verläufen im Vordergrund stehen. Elektromyographische Untersuchungen sind hierbei im Verlauf hinsichtlich der Prognose empfehlenswert.

Eine „zytoalbuminäre Dissoziation“ mit Gesamtproteinerhöhung und normaler bis allenfalls leicht erhöhter Zellzahl (0–10 Zellen/ μ l) ist meist im Liquor nachweisbar. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese und isolierte oligoklonale Banden im Liquor sind untypisch. Ergänzend sollte serologisch eine Bestimmung von Gangliosid-Antikörpern erfolgen, insbesondere bei einer Hirnnervenbeteiligung. In einer spinalen MRT-Bildgebung kann teils die Kontrastaufnahme der lumbosakralen Nervenwurzeln dokumentiert werden.

Therapie

Das Therapiemanagement unterscheidet sich nicht von dem bisherigen Vorgehen beim GBS. Bisher erfolgte meist der primäre Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg KG) aufgrund des vermuteten Erhalts der Immunkompetenz bei COVID-19. Plasmaaustauschverfahren und Immunglobuline sind jedoch weiterhin als gleichwertig anzusehen. Auf Kortikosteroide sollte verzichtet werden. Hinsichtlich des Monitorings und der

symptomatischen Therapie sei auf die entsprechende Leitlinie „Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden“ verwiesen.

b) Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Die ADEM tritt als seltene Komplikation nach einem erlittenen Infekt oder einer Impfung auf und ist in der Regel durch einen monophasischen Verlauf gekennzeichnet. Bisher existieren wenige Fallberichte über ADEM-ähnliche Verläufe im zeitlichen Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung [12, 20–22, 34, 35, 36, 42]. Auffallend ist, dass sich die bisher Betroffenen im mittleren bis höheren Erwachsenenalter befanden.

Diagnostik

Die klinische Symptomatik variiert bei einer ADEM deutlich, umfasst jedoch teils schwere fokalneurologische Defizite (Optikusneuritiden, schwere Paresen, spinale Symptomatik) sowie ein subakutes enzephalopathisches Syndrom.

Entsprechend zügig sollte eine kraniale MRT mit Kontrastmittelgabe erfolgen. Charakteristisch sind dabei große, teils Kontrastmittel aufnehmende Läsionen im Marklager sowie in den Basalganglien, wobei auch Entmarkungen im Hirnstamm und Myelon auftreten können. Ergänzend sollte eine blutungssensitive MRT-Sequenz (T2* oder SWI) gefahren werden, um hämorrhagische Verläufe im Sinne einer akuten hämorrhagischen Leukoenzephalitis zu identifizieren [21, 22, 34].

In der Liquordiagnostik zeigen sich meist eine Pleozytose von < 100 Zellen/ μ l und teilweise eine leichte Blut-Liquor-Schrankenstörung. Das Fehlen von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor ist häufig. Differenzialdiagnostisch sollte eine Testung von Aquaporin-4- oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-Antikörpern erfolgen, um nicht die Erstmanifestation einer Neuromyelitis-optica-Spektrumserkrankung (NMOSD) oder einer MOG-Enzephalomyelitis zu übersehen.

Therapie

Therapeutisch ist initial die Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden (1–2 g/Tag) intravenös über 3–5 Tage mit oder ohne orales Ausschleichen zu

empfehlen. Bei unzureichendem Ansprechen erwies sich die Gabe von Immunglobulinen (0,4 g/kg intravenös) als erfolgversprechend.

Implikationen für die Anwendung von Immuntherapien in Zeiten von COVID-19

Immuntherapien stellen die therapeutische Grundlage bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen dar mit kontinuierlicher Zunahme zugelassener Indikationen. Neben den klassischen immunsuppressiven Therapien steigt die Zahl selektiver Behandlungsstrategien, die jedoch teils ebenso einen anhaltenden Einfluss auf die Immunkompetenz haben.

Auf Grundlage der bisherigen Daten einer COVID-19-Erkrankung unter einer Immuntherapie ist nicht von einem erhöhten Infektionsrisiko bzw. einer erhöhten Mortalität auszugehen [23–28]. Insbesondere für die Multiple Sklerose (MS) existieren epidemiologische Daten, aus denen eine geringe Inzidenz von COVID-19-Fällen hervorgeht [29, 30]. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko scheint jedoch für Patienten mit einer NMOSD zu bestehen, wobei die Datenlage nicht eindeutig ist [47, 48]. Bei MS Patienten gelten vor allem ein höheres Alter, der Grad der Behinderung sowie Übergewicht als prognostisch ungünstig für den COVID-19-Verlauf, wohingegen kein Zusammenhang für den Faktor Immuntherapie gezeigt werden konnte [37]. Für die Immuntherapien bei mildem Verlauf der MS ergeben sich bisher keine relevanten Sicherheitsbedenken. Für die monoklonalen Antikörper gegen das CD20-Antigen (Rituximab und Ocrelizumab) liegen jedoch Berichte vor, die ein erhöhtes Infektions- und Mortalitätsrisiko ergaben [38, 39, 44, 49], wobei der Krankheitsverlauf sehr variabel, insbesondere auch asymptomatisch sein kann [37, 40, 41].

Impfungen unter Immuntherapie

Vor dem Hintergrund der seitdem Ende 2020 zur Verfügung stehenden Impfungen gegen SARS-CoV-2 wurden entsprechende Empfehlungen ergänzt, die zum Teil auf die Erfahrungen mit früheren Impfstoffen wie der Gripeschutzimpfung oder auf erste Daten von immunkomprimierten MS Patienten basieren (Tabelle 1). Grundsätzlich scheint eine Impfung gegen SARS-CoV2 nicht zu einer erhöhten Entzündungsaktivität bei neuroimmunologischen Erkrankungen zu führen. Dies belegen bspw. erste Daten aus Israel, die bei über 400 SARS-CoV-2 geimpften MS Patienten kein erhöhtes Schubrisiko dokumentieren konnten [45]. Ein viel relevanteres

Thema scheint dagegen das Impfansprechen unter einer Immuntherapie zu sein. Während eine ausreichende Impfantwort bei immunmodulatorischen und selektiven Behandlungsstrategien zu erwarten ist, scheinen klassische Immunsuppressiva und insbesondere B-Zell depletierende Therapien sowie eine Therapie mit einem S1P-Modulator in einer solchen Situation eher ungünstig zu sein [46]. Hier bedarf es einer strategischen Planung des optimalen Impfzeitraumes. Sofern vertretbar, sollte insbesondere vor Beginn einer Immuntherapie im Abstand von mindestens 2-4 Wochen die Impfung abgeschlossen sein.

Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die aktuell angewandten Immuntherapien bei neurologischen Krankheitsbildern und Empfehlungen in Zeiten der COVID-19-Pandemie und im Fall einer akuten COVID-19-Erkrankung sowie aktuelle Impfstrategien.

Substanzen	Indikationen	Therapie-strategien in Zeiten von COVID-19	Therapie-strategien im Fall einer COVID-19-Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
<i>Interferenz mit der DNA-Synthese</i>				
Azathioprin	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoidose	Fortsetzung	Pausieren	Reduzierte Impfantwort bei hoher Tagesdosis; bei einer Tagesdosis von 3 mg/KG KG erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf. Titer-kontrolle
Methotrexat	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoidose	Fortsetzung	Pausieren	Pausieren von einer Gabe nach erfolgter Impfung möglich, bei einer Dosis > 20 mg/Woche ist eine erneute Impfung nach 4 Wochen zu empfehlen
Cyclophos-	PACNS, AIE, sekundäre	Fortsetzung; bei langjährigem	Pausieren	Bei Pulstherapie in der Mitte der

Substanzen	Indikationen	Therapie- strategien in Zeiten von COVID-19	Therapie- strategien im Fall einer COVID-19- Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
phamid	ZNS- Vaskulitiden/ Kollagenosen	stabilem Krankheitsverlauf De- eskalationstherap ien		Intervalle impfen; erneute Impfung nach 4 Wochen; Titerkontrolle im Verlauf
Mitoxantron	SPMS	Therapiealternati ven; bei langjährigem stabilem Krankheitsverlauf Dosisreduktion oder Absetzen	Pausieren	Impfung im Abstand von mindestens 2 Wochen vor erneuter Gabe; Titerkontrolle im Verlauf
Teriflunomid	RRMS	Fortsetzung	Fortsetzung; bei ausgeprägter Lymphopenie pausieren	Keine Besonderheiten. Titerkontrolle zu erwägen
Mycophenolat- Mofetil	MG, NMOSD, PACNS, IIM, sekundäre ZNS- Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoido se	Fortsetzung	Fortsetzung; bei ausgeprägter Lymphopenie pausieren	Titerkontrolle bei hoher Tagesdosis erwägen
Cladribin	RRMS	Zyklus bei Krankheitsstabilit ät verzögern	Pausieren; Therapiealternat iven	Mindestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; Titerkontrolle im Verlauf
Immunzelldepletion durch Pulstherapien				
Rituximab	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS- Vaskulitiden/ Kollagenosen, CIDP	Zyklus bei Krankheitsstabilit ät verzögern; CD19-B-Zell- Monitoring	Pausieren; Therapiealternat iven	Mindestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen

Substanzen	Indikationen	Therapie- strategien in Zeiten von COVID-19	Therapie- strategien im Fall einer COVID-19- Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
				Titerkontrolle im Verlauf
Ocrelizumab	RRMS, PPMS	Zyklus bei Krankheitsstabilität verzögern, insbesondere bei PPMS; CD19-B-Zell-Monitoring	Pausieren; Therapiealternativen	Mindestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen Titerkontrolle im Verlauf
Inebilizumab	NMOSD	Zyklus bei Krankheitsstabilität verzögern; CD19-B-Zell-Monitoring	Pausieren; Therapiealternativen	Mindestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen, Titerkontrolle im Verlauf
Alemtuzumab	RRMS	Zyklus bei Krankheitsstabilität verzögern; Therapiealternativen	Pausieren; Therapiealternativen	6 Monate Abstand zwischen Gabe und Impfung; mindestens 4 Wochen vor erneuter Zyklusgabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen sein
Sequestrierung von Leukozyten in der Peripherie				
Fingolimod/ Ozanimod/Ponesimod	RRMS	Fortsetzung	Fortsetzung, ggf. Pausieren für wenige Wochen	Erneute Impfung nach 4 Wochen, Titerkontrolle im Verlauf
Siponimod	SPMS	Fortsetzung	Fortsetzung, Pausieren	Erneute Impfung nach 4

Substanzen	Indikationen	Therapie- strategien in Zeiten von COVID-19	Therapie- strategien im Fall einer COVID-19- Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
			jedoch vertretbar	Wochen, Titerkontrolle im Verlauf
Natalizumab	RRMS	Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Keine Besonderheiten
Pleiotrope Immunmodulation				
Glatirameracetat	RRMS	Fortsetzung	Fortsetzung	Keine Besonderheiten
Dimethylfumarat	RRMS	Fortsetzung; Pausieren bei ausgeprägter Lymphopenie	Fortsetzung; Pausieren bei ausgeprägter Lymphopenie	Keine Besonderheiten
Zytokine als Immuntherapie				
IFN-β	RRMS, SPMS	Fortsetzung	Fortsetzung	Keine Besonderheiten
Tocilizumab/ Satralizumab	NMOSD	Fortsetzung	Fortsetzung	Verabreichung in der Mitte des Behandlungs- intervalls
Komplement-Inhibition				
Eculizumab	MG, NMOSD	Fortsetzung	Fortsetzung	Verabreichung in der Mitte des Behandlungs- intervalls
Blockade intrazellulärer Signalwege				
Ciclosporin A	MG, IIM	Fortsetzung	Fortsetzung, ggf. Dosisreduktion	Bei hoher Tagesdosis Ti- terkontrolle erwägen
Akuttherapien				
GKS- Pulstherapie	MS, MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-	Nur bei akuter Krankheitsaktivität	Pausieren, Dosisreduktion	Abstand von mindestens 4 Wochen, erneute Impfung nach 4

Substanzen	Indikationen	Therapie- strategien in Zeiten von COVID-19	Therapie- strategien im Fall einer COVID-19- Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
	Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoido- se			Wochen
GKS- Dauertherapie/ Tapering	NMOSD, MG, PACNS, IIM, CIDP, sekundäre ZNS- Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoido- se	Bei Krankheitsstabilität Dosisreduktion erwägen	Bei Krankheitsstabilität Dosisreduktion erwägen	Bei Therapie <2 Wochen oder Tagesdosis < 10 mg keine Besonderheiten, bei längerer Dauer oder höherer Tages- dosis Abstand von 2 Wochen vor Impfung oder ggf. Titer- kontrolle
IVIG	MG, IIM, CIDP, GBS	Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Impfung in der Mitte der Therapieintervalle
Plasmapherese/ Immunadsorption	MS, MG, NMOSD, AIE, IIM, GBS	Fortsetzung	Fortsetzung bei entsprechender Indikation	4 Wochen Impfabstand nach der letzten Behandlung

AIE = Autoimmunenzephalitis; GBS = Guillain-Barré-Syndrom; GKS = Glukokortikosteroide; CIDP = chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie; IFN- β = Interferon-beta; IIM = idiopathisch inflammatorische Myopathie; IVIG = intravenöse Immunglobuline; MG = Myasthenia gravis; MS = Multiple Sklerose; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung; PACNS = primäre Angiitis des zentralen Nervensystems; PPMS = primär chronisch progrediente Multiple Sklerose; RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS = sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose

Literatur

1. Chaumont H, Etienne P, Roze E, Couratier C, Roger PM, Lannuzel A. Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):519-21.
2. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020;1-19.
3. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, et al. Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. 2020;10.1002/ana.25783.
4. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 2020;87:33.
5. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun*. 2020;87:155-158.
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5.
7. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4).
8. Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barre syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(7):1652-4.
9. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):516-8.
10. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai MA, El Benna N, El Kettani C, Soussi M, et al. Covid-19 and Guillain-Barre syndrome: More than a coincidence! *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):518-9.
11. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-e605.

12. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5).
13. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol*. 2020;267(7):1877-1879.
14. Pfefferkorn T, Dabitz R, von Wernitz-Keibel T, Aufenanger J, Nowak-Machen M, Janssen H. Acute polyradiculoneuritis with locked-in syndrome in a patient with Covid-19. *J Neurol*. 2020;267(7):1883-1884.
15. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barre syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(2):204-207.
16. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020;76:233-5.
17. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barre syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):E48-E49.
18. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-2576.
19. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-4.
20. Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahmadi H, Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol*. 2020;1-4.
21. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140(1):1-6.
22. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020:201187.

23. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, Sarrafi R, Khorvash F, Maghzi AH, et al. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4).
24. Borriello G, Ianniello A. COVID-19 occurring during Natalizumab treatment: a case report in a patient with extended interval dosing approach. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102165.
25. Foerch C, Friedauer L, Bauer B, Wolf T, Adam EH. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102180.
26. Ghajarzadeh M, Mirmosayyeb O, Barzegar M, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V, et al. Favorable outcome after COVID-19 infection in a multiple sclerosis patient initiated on ocrelizumab during the pandemic. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102222.
27. Maghzi AH, Houtchens MK, Preziosa P, Ionete C, Beretich BD, Stankiewicz JM, et al. COVID-19 in teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2020;1-7.
28. Suwanwongse K, Shabarek N. Benign course of COVID-19 in a multiple sclerosis patient treated with Ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102201.
29. Sormani MP, Italian Study Group on C-iims. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):481-2.
30. Ciampi E, Uribe-San-Martin R, Carcamo C. COVID-19 pandemic: The experience of a multiple sclerosis centre in Chile. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102204.
31. Fan M, Qiu W, Bu B, Xu Y, Yang H, Huang D, et al. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5).
32. Pawlitzki M, Zettl UK, Ruck T, Rolfes L, Hartung HP, Meuth SG. Merits and culprits of immunotherapies for neurological diseases in times of COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;56:102822.
33. Pfeuffer S, Pawlowski M, Joos G, Minnerup J, Meuth SG, Dziewas R, Wiendl H. Autoimmunity complicating SARS-CoV-2 infection in selective IgA-deficiency. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Nov 2020,7(6); e881; doi: 10.1212/NXI.0000000000000881.

34. Paterson R, Brown R, Benjamin L, N Ross, Wiethoff S, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*, Volume 143, Issue 10, October 2020, Pages 3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
35. Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahamadi H, Tichauer M, et al. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) *Journal of Neurology* volume 267, pages 2799-2802(2020). doi: 10.1007/s00415-020-09951-9.
36. Langley L, Zeicu C, Whitton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. doi: 10.1136/bcr-2020-239597.
37. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
38. Zabalza A, Cardendas-Robledo S, Tagliani P, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. COVID-19 in MS patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *European Journal of Neurology*. doi: 10.1111/ene.14690.
39. Simpson-Yap S, et al. First results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative suggest anti-CD20 DMTs are associated with worse COVID-19 outcomes. *MSVirtual* 2020;SS02.04.
40. Hughes R, Pedotti R, Koendgen H. COVID-19 in persons with multiple sclerosis treated with ocrelizumab – A pharmacovigilance case series. *msard-journal* 102192. doi: 10.1016/j.msard.2020.102192.
41. Meca-Lallana V, Aguirre C, Rio B, Cardenoso L, Alarcon T, Vivancos J. COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies doi: 10.1016/j.msard.2020.102306.
42. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 223, Issue 1, 1 January 2021, Pages 28–37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609.

43. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *Journal of Neurology*, Volume 268, pages 1133–1170 (2021). doi: 10.1007/s00415-020-10124-x.
44. Sormani M, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 21 January 2021;89:780–789. doi: 10.1002/ana.26028.
45. Achiron A, Dolev M, Menascu S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Multiple Sclerosis Journal*, Volume 27, Issue 6, 15 April 2021, page(s): 864-870. doi: 10.1177/13524585211003476.
46. Kelly H, Sokola B, Abboud H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*, Volume 356, 577599, 15 July 2021. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577599. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577599
47. Newsome S, Cross A, Fox R, et al. COVID-19 in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease in North America. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, Sep 2021, 8 (5) e1057. doi: 10.1212/NXI.0000000000001057.
48. Apostolos-Pereira S, Ferreira L, Boaventura M, et al. Clinical Features of COVID-19 on Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, Nov 2021, 8 (6) e1060; doi: 10.1212/NXI.0000000000001060.
49. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Klincik T, et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology*, Nov 2021, 97 (19) e1870-e1885. doi: 10.1212/WNL.0000000000012753.

2 Akute Enzephalopathie und akute Enzephalitis

Bearbeitet von Julian Bösel, Kassel

2.1 Enzephalopathie

Definition und Klassifikation

Die *Enzephalopathie* ist recht umfassend und auch etwas unscharf definiert als meist reversible diffuse Hirnfunktionsstörung ohne strukturelle oder direkt (!) infektiöse Ursache. Man unterscheidet die folgenden Enzephalopathien, die Zusatzangaben in Klammern sind nur eine Auswahl möglicher Ursachen:

- metabolische Enzephalopathie (bei Hormon- oder Stoffwechselentgleisungen)
- toxische Enzephalopathie (bei Drogen- oder Medikamentenintoxikationen)
- Wernicke-Enzephalopathie (bei Thiaminmangel)
- hepatische Enzephalopathie (bei Leberversagen)
- urämische Enzephalopathie (bei Nierenversagen)
- septische Enzephalopathie (bei Sepsis)
- hypoxische Enzephalopathie (bei Hypoxie, z. B. nach Herz-/Lungenversagen)

Die Pathomechanismen sind dabei größtenteils nur lückenhaft verstanden. Systemische Infektionen können eine septische oder über Multiorganversagen auch andersartige Enzephalopathie triggern.

Für durch SARS-CoV-2 getriggerte Enzephalopathien werden als Pathomechanismen diskutiert: Sepsis, schwere systemische Inflammation, Nierenversagen und Zytokinsturm. Biomarker, die in diesem Zusammenhang bei Patienten mit schwerer COVID-19 gefunden wurden, waren u. a. IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, TNF-alpha [1]. Kleinere FDG-PET-Studien legen u.a. einen frontoparietalen, monatelangen Hypometabolismus nahe [33].

Bei schweren COVID-19-Verläufen ist auch mit hypoxämischer Enzephalopathie zu rechnen [35].

Diagnostik

Die Symptome einer Enzephalopathie können sehr unterschiedlich sein. Häufig sind darunter:

- neuropsychologische Auffälligkeiten (z. B. Wesensänderung, Fehlverhalten)
- Agitation und Delir
- extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen, Koordinationsstörungen
- qualitative und quantitative Bewusstseinsstörungen, inkl. Koma
- epileptische Anfälle
- fokalneurologische Defizite

Bei Verdacht auf eine Enzephalopathie ist die folgende Zusatzdiagnostik indiziert:

- Labordiagnostik (Nieren- und Leberwerte, BB, CRP, CK, Elektrolyte inkl. Phosphat und Magnesium, NSE)
- erweiterte Labordiagnostik (z. B. auf Hormone, Antikörper, Zytokine)
- CT oder besser MRT (mit Frage nach strukturellen Läsionen und Hirnödemen)
- Lumbalpunktion und Liquoranalyse (zum Ausschluss Meningo- sowie Autoimmunenzephalitis)
- EEG (zum Monitorieren der diffusen Hirnfunktionsstörung, Klären von – auch subklinischen – epileptischen Anfällen oder Status epilepticus)
- ggf. Ganzkörper-CT (zur Suche nach Organstörung, Infektfooci oder Tumoren)
- SSEP (zusätzlich bei hypoxischer E. zur Prognoseabschätzung)

Die Labordiagnostik ist nicht selten der entscheidende Schlüssel zu Diagnose und Differenzierung der Enzephalopathie, die Liquordiagnostik dient eher dem Ausschluss der direkten Hirninfektion oder dem Nachweis von antineuronalen Antikörpern oder Destruktionsmarkern nach Hypoxie. Das EEG ist sehr oft pathologisch, wobei die Veränderungen von unspezifischen Allgemeinveränderungen über triphasische Wellen (besonders bei hepatischen oder urämischen Enzephalopathien) bis zu eindeutigen Anfalls- oder Statusmustern führen können. CT und MRT können normal sein, ein

lokales Hirnödem und/oder (multi-)fokale Kontrastmittelaufnahme zeigen oder auch hämorrhagisch-nekrotische Veränderungen bieten. Bei der hypoxischen Enzephalopathie zeigt sich eine Entdifferenzierung der Mark-Rinden-Grenze kortikal und im Bereich der Basalganglien, mitunter auch ein generalisiertes Hirnödem.

Häufigere Differenzialdiagnosen zur Enzephalopathie sind Enzephalitis, Hirnvenen- und Sinusthrombose, Hirntumoren oder -metastasen sowie Psychosen oder Delir.

Therapie

Die Therapie der Enzephalopathie richtet sich nach der Ursache und besteht z. B. bei der septischen E. in der Sepsistherapie, bei der metabolischen E. im Ausgleich von Glukose-/Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalt, bei der toxischen E. im Ausschalten der Noxe. Eine kausale Therapie bei hypoxischer E. ist nicht bekannt, eine 24-stündige Hypothermie kann versucht werden.

Die symptomatische Therapie besteht ganz besonders aus der Kontrolle der allgemeinen Homöostase (Elektrolyte inkl. Phosphat und Magnesium, Flüssigkeit, Temperatur), der neuroleptischen oder antidepressiven Therapie von psychotischen Krankheitsanteilen, der antikonvulsiven Therapie epileptischer Anfälle. Bei schweren Verläufen ist eine supportive Intensivtherapie angebracht inklusive ggf. Intubation und Beatmung, Thromboseprophylaxe, Neuromonitoring, ggf. eskalierende Therapie von Hirnödem, erhöhtem intrakraniellm Druck und Status epilepticus.

Bei der SARS-CoV-2-getriggerten Enzephalopathie ist die systemische Therapie der Viruserkrankung entscheidend. Bei Vermutung autoimmuner Krankheitsanteile können kombinierend Immuntherapien wie Kortikosteroide, z. B. Dexamethason, und Plasmapherese (PP), intravenöse Immunglobuline (IVIG), Antikörper oder Zytokin-Eliminationsverfahren angewandt werden. Hierzu gibt es vereinzelt positive Fallberichte und kleinere Serien, die aber gegenwärtig noch kein Empfehlungsniveau erreichen.

Nicht selten wird es angesichts der kardiopulmonalen Dekompensation bei schweren COVID-19-Verläufen zur hypoxischen Enzephalopathie kommen. Dann steht neben einer Homöostase-gerichteten Therapie und ggf. dem Einsatz von Levetiracetam, Valproat oder Piracetam gegen postanoxische Myoklonien v. a. die Prognoseabschätzung durch kombiniert Klinik, EEG, SSEP, CT und NSE im Vordergrund.

Enzephalopathien bei COVID-19

Die ersten Charakterisierungen allgemeiner COVID-19-Kohorten aus China boten auch Symptome, die mit Enzephalopathien zu vereinbaren waren, wie Fatigue (23–73 %) oder Übelkeit und Erbrechen (4–9 %) [2–5]. Studien, in denen gezielt nach neurologischen Symptomen gefahndet wurde, beschrieben bei Aufnahme oder im Verlauf Schwindel (17 %), Halluzinationen, Verwirrtheit, Dysexekutivstörungen (nach Intensivverlauf 36 %), Agitation (im Intensivverlauf 69 %), Vigilanzminderung (8–15 %), epileptische Anfälle (1 %), Ataxie (1 %), plötzliche neurologische Defizite (3 %) oder Pyramidenbahnzeichen (im Intensivverlauf 67 %) [6, 7].

In einer Serie aus Straßburg berichteten Helms et al. bei 58 Patienten mit schweren Verläufen (ARDS und Intensivbehandlung) unterschiedliche ZNS-Manifestationen, größtenteils während der Unterbrechung einer Analgosedierung, wie Delir oder kortikale Dysfunktionen. Paraklinisch zeigten 8 dieser Patienten eine diffuse Hirnfunktionsstörung im EEG, von 13 Patienten 11 Perfusionsstörungen (3-mal mit akuter zerebraler Ischämie) und 8 in der MRT ein leptomeningeeales Enhancement. Die Liquoranalyse bei 7 Patienten war ohne Virusnachweis [8]. Die Autoren mutmaßten, dass die neurologischen Symptome Folgen einer übermäßigen Zytokinausschüttung oder der Intensivtherapie sind. Ein Zytokinsturm mag auch dem eindrucksvollen Fallbericht einer COVID-19-assoziierten akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalopathie (ANE) zugrunde gelegen haben, die Poyiadji et al. bei einer Ende 50-jährigen Patientin in Detroit gefunden haben. Nach drei Tagen Fieber, Husten und Verwirrtheit kam es zu einem schweren respiratorischen Versagen unter der Diagnose von COVID-19. Die CT zeigte bithalamische Hypodensitäten, die MRT bilaterale mesiotemporale und ausgeprägte thalamische Hyperintensitäten in der FLAIR-Wichtung, thalamische Hämorrhagien in der Suszeptibilitätswichtung sowie ein Ring-Enhancement nach KM-Gabe. Eine Behandlung mit IVIG wurde initiiert, der weitere Verlauf ist unbekannt [9]. Ein weiterer Fallbericht bei ANE mit Hirnstammeteiligung existiert zu einer 59-jährigen Patientin mit COVID-19 und aplastischer Anämie [10]. Eine retrospektive Fallserie zu COVID-19 eines Krankenhaus-Netzwerks in Chicago an 509 Patienten erbrachte eine Enzephalopathie bei 32 % und deren klare Assoziation mit höherer Morbidität und Mortalität [11]. Mehrere qualitativ höherwertige Registerstudien, darunter auch eine prospektive Erfassung mit fachneurologischem Konsil, bestätigten bei hospitalisierten COVID-19-Patienten die prognostische Relevanz einer

neurologischen Beteiligung und ergaben für Enzephalopathien je nach selektierter Kohorte eine Häufigkeit zwischen 6,5 und 50 % [12, 13, 14, 34].

Eine radiologische Serie ergab mit einer Enzephalopathie kompatible MRT-Veränderungen wie Leukenzephalopathien mit konfluierenden T2-Hyperintensitäten bei 10/11 und Mikroblutungen bei 7/11 New Yorker COVID-19-Patienten mit persistierenden Bewusstseinsstörungen [15]. Zahlreiche weitere publizierte MRT-Beispiele im Zusammenhang mit COVID-19-assoziiertes Enzephalopathie boten vielfältige diffuse, multilokuläre oder auch singuläre Signalauffälligkeiten, seltener auch Muster wie beim posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) oder der mild encephalopathy with reversible splenium lesion (MERS). In einer Serie von 30 Intensivpatienten mit gesicherter COVID-19 aus der deutschen PANDEMIC-Studie, die sämtlich lumbalpunktiert wurden, zeigten 12/30 ein enzephalopathisches klinisches Bild, während der Liquor in den meisten Fällen unauffällig war und in keinem Fall ein Virusnachweis per PCR gelang [16]. Diese Publikationen legen nahe, dass eine Enzephalopathie im Rahmen von COVID-19, gerade bei schweren Verläufen, recht häufig vorkommt, dass die Präsentationen und Verläufe aber höchst heterogen sind. Weitergehend nicht-standardisierte und z.T. unterschiedliche Definitionen der COVID-19-assoziierten Enzephalopathie in publizierten Kohorten machen die Abgrenzung zur Enzephalitis und zu eher unspezifischen Enzephalopathien durch die Intensivmedizin schwierig [32]. Eine belastbare Grundlage für spezifische Therapieempfehlungen existiert noch nicht. Es müssen individuelle Behandlungen auf Grundlage der o. g. Diagnostik erfolgen, diese sind weitgehend supportiv und symptomatisch. Zunehmend werden aber erfolgreiche immunmodulatorische Therapieversuche (z.B. Steroide, Plasmapheresis, Immunadsorption, IVIG) beschrieben.

2.2 Enzephalitis

Definition und Klassifikation

Die akute Virusenzephalitis ist die direkte Infektion des Hirngewebes mit einem Virus. Das Virus kann dabei selbst durch lytische Replikationszyklen schädigend auf Hirnzellen wirken oder durch die zytotoxische Immunantwort des Wirtsorganismus. Daneben kann die Virusenzephalitis über die virus- oder wirtsvermittelten Begleitreaktionen (erhöhte Hirntemperatur, Hirnödem,

Elektrolyt- und Neurotransmitterdysbalancen u. v. m.) funktionell schädigend auf das Gehirn wirken. Oft sind auch die Hirnhäute mitbeteiligt, weshalb dann meist treffender von einer Meningoenzephalitis zu sprechen ist. Auch das Rückenmark kann isoliert oder zusätzlich betroffen sein, was als Myelitis oder Enzephalomyelitis bezeichnet wird. Die wichtigste Virusenzephalitis ist wegen ihres schweren, mitunter hämorrhagisch-nekrotischen Verlaufs und ihrer kausalen Behandelbarkeit die Herpes-simplex-Virusenzephalitis (HSVE). Neben den Herpesviren sind andere häufige Virusgruppen, die eine Enzephalitis hervorrufen können, Enteroviren, Paramyxoviren und Arboviren.

Coronaviren können Enzephalitiden hervorrufen, wie schon während der SARS- und MERS-Epidemien in klinischen und tierexperimentellen Studien gezeigt wurde [17]. Wege der Neuroinvasion, die für SARS-CoV-2 als relevant angesehen werden, sind hämatogen über oder entlang der Blut-Hirn-Schranke (BHS) oder über Blutzellen als Transporter („Trojaner“), lymphatisch, transneuronal bzw. transsynaptisch über Nervenverbindungen zur Riechschleimhaut, über Hirnnerven mit Verbindungen zum Nasen-Rachen-Raum oder zu Atemwegen sowie über Nerven des Darmnervensystems [1, 18–20].

Für den direkten Befall des ZNS durch SARS-CoV-2 gibt es inzwischen zahlreiche Nachweise. Eine besonders eindrückliche Publikation ist die einer Autopsieserie des UKE Hamburg, wo bei der Hälfte der 43 obduzierten Patienten, bei denen zuvor neurologische Symptome gar nicht unbedingt aufgefallen waren, der Virusnachweis in verschiedenen Hirnregionen gelang. Die erheblichen, in fast allen Gehirnen nachweisbaren Zeichen der Neuroinflammation korrelierten jedoch nicht proportional zum qualitativen oder quantitativen Virusbefall [21]. Insofern spielt vermutlich der lokal schädigende Einfluss des Virus nicht so eine entscheidende Rolle.

Eine akute Enzephalitis kann differenzialdiagnostisch Ausdruck einer Autoimmunenkephalitis sein, auch para- oder postinfektiös infolge einer Infektion mit SARS-CoV-2.

Diagnostik

Bei folgenden Symptomen sollte an eine Virusenzephalitis gedacht werden, mitunter – aber nicht zwingend – nach einer „grippalen“ Prodromalphase von 1–4 Tagen:

- Kopfschmerz, ohne oder mit nur geringer Nackensteifigkeit

- Fieber
- psychische Auffälligkeiten, Verwirrtheit, selten Halluzinationen
- qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörungen
- fokale oder generalisierte epileptische Anfälle, ggf. Status epilepticus
- fokalneurologische Defizite (z. B. Sprachstörungen, Lähmungen, Koordinationsstörungen, Blickstörungen)

Die folgende Zusatzdiagnostik ist bei Verdacht auf eine Virusenzephalitis indiziert:

- Routinelabor mit Blutbild und Infektionsparametern
- Lumbalpunktion und Liquoranalyse (mit Zellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Immunglobulinen, oligoklonalen Banden) und Erregerdiagnostik (RT-PCR auf SARS-CoV-2)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist so gut wie immer pathologisch, wobei die Veränderungen von eindeutigen Anfalls- oder Statusmustern und Herdbefunden bis zu recht unspezifischen Allgemeinveränderungen reichen. Das MRT kann normal ausfallen oder ein lokales Hirnödem und/oder (multi-)fokale Kontrastmittelaufnahme zeigen. Der Nachweis der Enzephalitis gelingt dann meist über den Liquor, der oft eine leichte Erhöhung der Zellzahl auf 10–30/µl, eine geringe Eiweißvermehrung bis etwa 0,7 g/l und eine nur geringe Laktaterhöhung zeigt, dazu ggf. eine intrathekale Immunglobulinsynthese. Der PCR-Nachweis des Virus im Liquor beweist die spezifische Enzephalitis, misslingt aber nicht selten trotz wiederholter Versuche auch bei direkter Virusinvasion.

Häufigere Differenzialdiagnosen der akuten Virusenzephalitis sind die Hirnvenen- und Sinusthrombose, Hirntumoren oder -metastasen sowie Psychosen oder Delir.

Therapie

Für viele akute Virusenzephalitiden steht keine kausale Therapie zur Verfügung, nennenswerte Ausnahmen bilden Aciclovir oder Foscarnet bei HSVE oder Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Enzephalitis. Potenzielle antivirale

Medikamente gegen SARS-CoV-2 befinden sich aktuell in der Erprobung. Für die Behandlung einer SARS-CoV-2-Enzephalitis wäre wichtig, dass diese BHS-gängig sind.

Die zusätzliche Therapie mittels Glukokortikoiden konnte bisher nicht als eindeutig vorteilhaft nachgewiesen werden. Die symptomatische Therapie besteht u. a. aus Kontrolle der allgemeinen Homöostase (Elektrolyte und Flüssigkeit), dem Einsatz von Analgetika und Antipyretika, der neuroleptischen oder antidepressiven Therapie von psychotischen Krankheitsanteilen und der antikonvulsiven Therapie epileptischer Anfälle. Bei schweren Verläufen ist eine supportive Intensivtherapie erforderlich, ggf. mit Intubation und Beatmung, Thromboseprophylaxe, Neuromonitoring, und eskalierender Therapie von Hirnödemen, erhöhtem intrakraniellen Druck und Status epilepticus.

Zusammenfassung der wichtigsten (evidenzbasierten) Erkenntnisse

Im Folgenden werden nur Arbeiten zusammengefasst, die COVID-19-assoziierte Enzephalitiden im Sinne der o. g. Definition berichteten, während solche, die zwar den Begriff Enzephalitis anführten, bei denen aber wohl eher eine Enzephalopathie vorlag, im Folgenden nicht besprochen werden.

Von COVID-19-Fallserien zu Symptomen, die prinzipiell für eine Enzephalitis suggestiv waren, sind insbesondere Studien zu nennen, in denen gezielt nach neurologischen Symptomen gefahndet wurde. Diese beschrieben bei Aufnahme oder im Verlauf (plötzliche) Geruchs- und Geschmacksstörungen (10–70 %), Kopfschmerzen (13 %), Schwindel (17 %), Halluzinationen, Verwirrtheit, Dysexekutivstörungen (nach Intensivverlauf 36 %), Agitation (im Intensivverlauf 69 %), Vigilanzminderung (8–15 %), Neuralgie (2 %), epileptische Anfälle (1 %), Ataxie (1 %), plötzliche neurologische Defizite (3 %) oder Pyramidenbahnzeichen (im Intensivverlauf 67 %), allerdings mehrheitlich ohne Liquoranalyse, sodass das Vorliegen einer akuten Virusenzephalitis nicht sicher beurteilt werden kann [6, 7, 22]. Die Fallserie (58 Patienten) von Helms et al. beinhaltete unter 7 lumbalpunktierten Patienten einen Patienten mit erhöhtem Liquorprotein und intrathekalen IgG-Produktion, sodass hier möglicherweise eine Enzephalitis vorlag [7].

Der Beweis des direkten Befalls des zentralen Nervensystems wurde wohl erstmalig bei einem japanischen Patienten mit Meningoenzephalitis geführt, bei dem nach einem fieberhaften Verlauf mit starker Müdigkeit über wenige Tage epileptische Anfälle aufgetreten waren. Der Patient entwickelte im

Verlauf eine schwere Pneumonie. Die Liquoranalyse zeigte 12 mono-/polynukleäre Zellen/ μl und erbrachte den Nachweis von SARS-CoV-2, während ein Rachenabstrich negativ ausgefallen war. In der MRT boten sich DWI-Hyperintensitäten der Ventrikelwand, FLAIR-Hyperintensitäten mesiotemporal und hippokampal. Der Patient wurde neben der pulmonal dominierten Intensivtherapie hinsichtlich seiner Enzephalitis unter anderem mit Aciclovir, später Favipiravir und Steroiden sowie dem Antikonvulsivum Levetiracetam behandelt. Der Ausgang der Behandlung bleibt unklar [23]. Ein weiterer Fall mit Meningoenzephalitis und Virusnachweis im Liquor soll im Ditan Hospital Beijing, China, gelungen sein, wurde aber nicht über Peer Review veröffentlicht. Der Fall eines 40-jährigen Patienten mit Fieber, Synkope und anschließenden enzephalitischen Symptomen zeigte nach nasopharyngealem positivem SARS-CoV-2-Test zunächst einen negativen und später einen positiven Virusnachweis im Liquor. Unter Hydroxychloroquin besserten sich die Symptome, sodass er nach 12 Tagen neurologisch unauffällig war [24]. Am Mt Sinai Hospital New York erfolgte der autoptische Nachweis von SARS-CoV-2 im Frontallappen einer 74-jährigen Parkinson-Patientin, die mit Zunahme von Tremor und Gangstörung, Fieber sowie Verwirrtheit vorgestellt wurde und bei COVID-19-Diagnose innerhalb von 11 Tagen nach schwerem respiratorischem Verlauf verstorben war. Die neuropathologische Aufarbeitung zeigte nicht nur Viruspartikel in den Vakuolen von Neuronen, sondern auch Vesikel mit Virusmaterial in benachbarten Endothelzellen als möglichen Hinweis auf eine hämatogene Einwanderung [25]. Weitere neuropathologische Detektionen von SARS-CoV-2 in den Gehirnen verstorbener COVID-19-Patienten (8 von 22) wurden in einer Hamburger Serie berichtet [26]. Der MRT-Fallbericht einer Patientin mit positivem nasopharyngealem SARS-CoV-2-Nachweis und Anosmie zeigte transiente Signalauffälligkeiten im Bulbus olfactorius und Gyrus rectus als starken paraklinischen Hinweis auf eine transnasale Neuroinvasion [27]. Ohne zentralen Virusnachweis, aber doch mit Zeichen einer Enzephalitis waren zwei Fälle aus Lausanne: Eine 64-Jährige im Verlauf COVID-19-diagnostizierte Patientin entwickelte nach 5 Tagen mit grippalen Symptomen akut psychotische Symptome und tonisch-klonische Anfälle bis hin zum nonkonvulsiven Status epilepticus. Klinisch standen im Weiteren Desorientiertheit, Perseverationen und Wahn im Vordergrund. Eine 67-jährige Patientin hatte schon seit 17 Tagen COVID-19, als sie starken Kopfschmerz entwickelte, danach eine Bewusstseinsstrübung und Verwirrtheit, Perseverationen, Aggressivität, Hemianopsie und einen sensiblen

Hemineglect. In beiden Fällen war das MRT normal; der Liquor blieb ohne Virusnachweis, zeigte aber eine lymphozytäre Zellzahlerhöhung von 17 bzw. 26/ μ l und ein erhöhtes Gesamteiweiß, also Hinweise auf eine Enzephalitis. Beide Patientinnen erholten sich unter supportiver konservativer Therapie [28]. Die Enzephalitis eines 60-jährigen COVID-19-Patienten mit Fieber, Wesensänderung, Verwirrtheit und einem schweren akinetischen Syndrom zeigte sich durch eine anhaltende mäßige Pleozytose und Eiweißerhöhung im Liquor, allerdings ohne Virusdetektion. Auch inflammatorische Marker im Liquor wie IL-8, TNF-Alpha und Beta-Mikroglobulin waren erhöht nachweisbar, das EEG war auffällig, das MRT normal. Unter zunächst hochdosierter, später ausschleichender Steroidtherapie und Hydroxychloroquin erholte sich der Patient innerhalb von 11 Tagen, während wiederholte Lumbalpunktionen prolongiert eine entzündliche Liquorkonstellation zeigten [29]. Sechs von 29 beatmeten intensivstationären türkischen COVID-19-Patienten mit ZNS-Affektion boten teils MRT-Auffälligkeiten, teils Liquorauffälligkeiten (hohes Eiweiß), die als Autoimmunenzephalitiden gewertet wurden, da sich kein Virusnachweis im Liquor fand. Unter Plasmapheresebehandlung zeigten 5 von ihnen einen günstigen Verlauf [30]. In einer Serie von 30 Intensivpatienten mit COVID-19 und unterschiedlichen neurologischen Manifestationen aus der deutschen PANDEMIC-Studie, die sämtlich lumbalpunktiert wurden, fand sich zwar bei 4/30 eine erhöhte Zellzahl, bei 5/30 ein deutlich erhöhtes Liquoreiweiß (also gestörte Schrankenfunktion) und bei 3/30 ein erhöhtes Liquorlaktat, also kombiniert entzündliche Veränderungen, aber in keinem Fall ein Virusnachweis per PCR im Liquor [31]. Im Lauf von 2020 sind nur sehr wenige andere Fallberichte zu einer echten akuten Virusenzephalitis erschienen, und bei vielen bleibt die Diagnose kontrovers.

Diese Fallserien und -berichte demonstrieren zwar die prinzipielle Möglichkeit eines direkten ZNS-Befalls durch SARS-CoV-2, erlauben aber keine zuverlässige Aussage über Häufigkeit und Relevanz für den Verlauf. Angesichts der großen Zahl von Infektionsfällen weltweit scheint die Zahl der Publikationen auch in mittlerweile größeren Serien und Studien zu akuten Virusenzephalitiden gering, sodass anzunehmen ist, dass die direkte im Gegensatz zur indirekten Affektion des ZNS wohl eher ein seltenes Ereignis ist. Allerdings können neurologische Manifestationen inklusive Enzephalitis leicht unerkannt bleiben bei schwer betroffenen intensivpflichtigen und analgosedierten Patienten mit dominierender Atemstörung, sodass die Zahlen evtl. falsch niedrig sind, zumal auch der ausbleibende Virusnachweis im Liquor nicht immer die spezifische

Enzephalitis ausschließt. Häufig nicht-standardisierte und z.T. unterschiedliche Definitionen der COVID-19-assoziierten Enzephalitis in publizierten Kohorten machen die Abgrenzung zur Enzephalopathie bisweilen schwierig [32].

Aktuell ist eine Empfehlung zur kausalen Therapie nicht möglich. Symptomatische bzw. supportive Therapiemaßnahmen bei akuter SARS-CoV-2-Enzephalitis sollten sich individuell am klinischen Befund und den Ergebnissen der o. g. Diagnostik orientieren. Berichtet wurden sowohl antivirale Therapien mit Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Favipavir, Acyclovir, als auch immunmodulatorische Therapien mit Steroiden, IVIG oder Plasmapherese, die aber vielfach gegen die Systemerkrankung gerichtet waren und jeweils kaum belastbare Schlussfolgerungen auf ihre Effekte bezüglich einer Enzephalitis zuließen.

Literatur

1. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* May 29 2020.
2. Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* Apr 10 2020;127:104366.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* Mar 2020;579(7798):270-273.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* Mar 28 2020;395(10229):1054-1062.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* Mar 26 2020;368:m1091.

6. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* Apr 10 2020.
7. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* Apr 15 2020.
8. Helmsworth JA, Stiles WJ, Elstun W. Leukopenic and thrombocytopenic effect of hypothermia in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* Nov 1955;90(2):474-476.
9. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* Mar 31 2020:201187.
10. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol Neurimmunol Neuroinflamm* 2020;7; e789; doi: 10.1212/ /NXI.0000000000000789. Print 2020 Sep 3..
11. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Annals Clin Translat Neurol.* 2020; doi. 10.1002/acn3.51210.
12. Frontera JA, Sabadia S, Lachlan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized COVID-19 patients in New York City. *Neurology.* 2020; doi: 10.1212/WNL.0000000000010979.
13. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 – The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95:e1060-e1070.
14. Meppiel E, Pfeiffer-Smadja N, Maury A, et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: a multicentric registry. *Clin Microbiol Infect.* 2020; CMI 2318; doi: 10.1016/j.mci.2020.11.005.
15. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology.* May 21 2020:202040.
16. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci.* 2020;418;117090.

17. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014;807:75-96.
18. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* Feb 27 2020.
19. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* Apr 1 2020;11(7):995-998.
20. Sepehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol.* May 16 2020.
21. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet.* 2020; doi 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
22. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* Apr 12 2020.
23. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* Apr 3 2020;94:55-58.
24. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav Immun.* May 6 2020.
25. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* Apr 21 2020.
26. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* May 13 2020.
27. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* May 29 2020.

28. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. May 7 2020.
29. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, et al. Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol*. May 17 2020.
30. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun*. May 7 2020.
31. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci* 2020;418;117090.
32. Leven Y, Bösel J „Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology“, *Neurological Research and Practice* (2021) 3:39; doi 10.1186
33. Kas et al. „The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal...“ *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021
34. Chou S et al. „Global Incidence of Neurological Manifestations...“ *JAMA Open* 2021
35. Thakur KT et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021 Apr 15:awab148.

3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Bearbeitet von Götz Thomalla, Hamburg, und Christian Nolte, Berlin

Definition und Klassifikation

Die SARS-CoV-2-Pandemie betrifft direkt und indirekt die Versorgung zerebrovaskulärer Erkrankungen. Zahlreiche Publikationen zeigen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit dem vermehrten Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen, vor allem ischämischen assoziiert ist, auch wenn das absolute Risiko gering ist. PatientInnen, die sowohl an COVID-19 als auch an einem akuten Schlaganfall erkrankt sind, haben im Vergleich zu PatientInnen mit Schlaganfall ohne COVID-19 eine signifikant schlechtere Prognose. Die schlechtere Prognose gilt auch für die PatientInnen, die an COVID-19 erkrankt sind und einen Schlaganfall in der Vorgeschichte haben.

Zahlreiche Berichte dokumentieren eine Verschlechterung der Versorgung von PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen aufgrund der besonderen Inanspruchnahme der Gesundheitssysteme während der Pandemie. Auswirkungen auf die Versorgung sind direkt und indirekt durch Umverteilung von Ressourcen zugunsten von SARS-CoV-2-PatientInnen und Schutzmaßnahmen für die PatientInnen und das versorgende Personal erkennbar. Sie betreffen das Handeln der Laien (z. B. Angst vor Ansteckung im Krankenhaus), den Transport ins Krankenhaus und die intrahospitale Notfallversorgung bis hin zur Rehabilitation.

Epidemiologie/Datenlage

SARS-CoV-2 als Risikofaktor für einen Schlaganfall

In der Frühphase der Pandemie berichteten verschiedene Fallserien bei hospitalisierten COVID-19-PatientInnen Raten ischämischer Schlaganfälle zwischen 1,6 % und 5 % [1]. In der Folge publizierte, größere multizentrische Fallserien zeigen niedrigere Raten um 1,1%-1,6% Schlaganfälle unter hospitalisierten PatientInnen mit COVID-19 [2-4]. Eine Metaanalyse beziffert die Häufigkeit eines zerebrovaskulären Ereignisses während einer COVID-19-Erkrankung auf 1,4 % (95 % CI: 1,0–1,9), wobei die Häufigkeiten in Berichten aus Asien höher waren (3,1 %). Ischämische Ereignisse waren mit 87 % häufiger als

intrakranielle Blutungen [1]. Eine weitere Analyse zeigte eine Rate 32/3556 (0,9 %) bildgebend nachgewiesener Schlaganfälle bei hospitalisierten SARS-CoV-2-Infizierten. Schlaganfall-Symptome waren aber nur bei 14/3556 (0,4 %) der initiale Aufnahmegrund gewesen [5].

Während sich diese Daten auf hospitalisierte PatientInnen beziehen, gibt es auch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Schlaganfall in Zusammenhang mit einer SARS-CoV2-Infektion bei nicht im Krankenhaus behandelten PatientInnen. Eine dänische Studie zeigte, dass das Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt für den individuellen Erkrankten während der SARS-CoV-2 Infektion (ein positiver Test) signifikant höher ist als zuvor oder danach [6]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine populationsbasierte Analyse aus Schweden, in welcher im Vergleich zum Zeitraum vor und nach COVID-19-Infektion das Risiko für Schlaganfall in den ersten Wochen nach COVID-19-Infektion deutlich erhöht war (6,2fach erhöht in der ersten Woche, 2,4fach erhöht in der zweiten Woche, und 2,1fach erhöht in den Wochen 3-4 nach COVID-Infektion). [7] Dabei war in einer Analyse das Risiko für einen Schlaganfall höher als für einen Herzinfarkt [6]. Insgesamt scheint das Risiko für Schlaganfälle bei COVID-19 Infektion höher zu sein als bei anderen Infektionserkrankungen wie zum Beispiel einer Influenza [8].

Bei PatientInnen mit schweren respiratorischen Verläufen bzw. bei PatientInnen, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, war die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse insgesamt höher. Auch wiesen PatientInnen mit zerebrovaskulären Ereignissen häufiger klassische vaskuläre Risikofaktoren auf [1]. Dies spricht dafür, dass insbesondere PatientInnen mit typischem kardiovaskulären Risikoprofil bei einer COVID-19 Infektion ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen aufweisen [9, 10]. Nicht selten werden aber auch junge bzw. jüngere PatientInnen ohne Risikofaktoren betroffen [1, 11]. In einer Fallserie hatten COVID-19 PatientInnen mit Schlaganfall kryptogener Ätiologie zugleich eine höhere Krankenhaussterblichkeit und eine bemerkenswert hohe Rate von intrakraniellen Gefäßverschlüssen (46%) [12]. Auch ein vergleichsweise jüngeres Alter von mittels Thrombektomie behandelten Schlaganfall-PatientInnen mit COVID-19 wurde berichtet [1, 13].

Eine Assoziation zwischen COVID und Schlaganfall kann über eine immunvermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems, aber auch über vaskuläre Komplikationen als Ausdruck schwerer sonstiger Organschäden vermittelt

sein, wie sie auch bei anderen schweren Virusinfektionen bekannt sind [14, 15]. Eine vaskulitische Genese, wie sie vom Varizella-Zoster-Virus bekannt ist, erscheint jedoch auf dem Boden histologischer Hirnbefunde unwahrscheinlich [16, 17]. Mehrere Studien haben auffällige Laborparameter bei PatientInnen mit COVID-19 und Schlaganfall vorgefunden. Unter anderem fanden sich erhöhte Werte für IL-6, Antiphospholipid-AK, Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor [18]. Deshalb wird eine immunvermittelte Gerinnungsaktivierung bei PatientInnen mit Schlaganfall und COVID-19 diskutiert [19].

Auch das Auftreten intrazerebraler Blutungen bei PatientInnen mit COVID-19 ist berichtet, hier ist die Datenlage jedoch noch stärker begrenzt und lässt keine zuverlässige Einschätzung der Häufigkeit zu. Das Verhältnis von ischämischen Schlaganfällen zu hämorrhagischen Schlaganfällen unter COVID-19-Erkrankung liegt nach derzeitigen Erkenntnissen circa bei 7 : 1 [1].

PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese haben ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung. In einer Metaanalyse der verfügbaren Arbeiten zum Thema war ein Schlaganfall in der Vorgeschichte mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf und einem Trend zu höherer Mortalität assoziiert [20].

Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Versorgung von PatientInnen mit Schlaganfall

Die COVID-19-Pandemie hat weltweit Einfluss auf die Organisation der Schlaganfall-Versorgung. Hier spielen zwei Faktoren eine wesentliche Rolle: Zum einen sind an vielen Orten Ressourcen der akuten Versorgung von Schlaganfall-PatientInnen zugunsten der Versorgung von PatientInnen mit COVID-19 umverteilt worden. Diese Ressourcen fehlten in der Versorgung der Schlaganfall-PatientInnen. Zum Zweiten ist zu beobachten, dass die Anzahl der in Krankenhäusern behandelten Schlaganfall-PatientInnen im Verlauf der COVID-19-Pandemie an vielen Orten deutlich zurückgegangen ist. So wurden in der Elsass-Region im März 2020 im Vergleich zum Vorjahr 40 % weniger Alarmierungen wegen Schlaganfall, 41 % weniger intravenöse Thrombolysen und 33 % weniger Behandlungen mit Thrombektomie beobachtet [21]. Ähnliche Zahlen wurden aus Italien berichtet, wo die Zahl von hospitalisierten Schlaganfall-PatientInnen um 50 % und die der Thrombolysen um 25 % sank [22]. In einer retrospektiven Analyse von Daten der BARMER zeigte sich im Zeitraum Januar bis Mai 2020, also während der ersten COVID-19 Welle im

Vergleich zum selben Zeitraum des Vorjahres ein Rückgang der Krankenhauseinweisungen von ischämischen Schlaganfällen um 9% und von transitorischen ischämischen Attacken um 15%. Als wesentliche Ursachen hierfür werden die Verunsicherung der Bevölkerung und die Angst vor einer Infektion bei Behandlung im Krankenhaus angenommen [23].

Die Europäische Schlaganfall Organisation (ESO) hat Ergebnisse einer internationalen Befragung von Schlaganfall-Zentren aus 55 Ländern veröffentlicht. Drei Viertel der Befragten gaben an, dass während der COVID-19-Pandemie in ihren Zentren nicht alle Schlaganfall-PatientInnen die übliche Behandlung erhielten. 71 % schätzten, dass die organisatorischen Veränderungen infolge der COVID-19-Pandemie zu einer Verschlechterung der Versorgung und des funktionellen Outcomes von Schlaganfällen führten [24].

Eine gepoolte Analyse von 2955 PatientInnen aus 14 US-amerikanischen Schlaganfall-Zentren verglich die Door-to-needle-Zeit während der Pandemie mit einer historischen Kontrolle der PatientInnen aus dem Jahre 2019. Während der Pandemie lag die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 60 Minuten eine Thrombolyse zu erhalten, um relativ 45 % niedriger. Im Mittel war die DTN um 4 Minuten länger. Dieser Zeitzuwachs war vor allem durch eine längere Zeit zwischen Bildgebung und Thrombolyseseit bedingt [25].

Gepoolte Daten aus 14 europäischen Schlaganfall-Zentren zeigten ebenfalls einen geringen Rückgang von Schlaganfall-PatientInnen mit akuten Reperfusionstherapien im Krankenhaus (minus 7 %). Die Kernzahlen der akuten Versorgung – wie die Door-to-needle- oder die Door-to-groin-Zeiten – waren aber stabil und zeigten sich also robust gegenüber den Herausforderungen an eine Behandlung in Pandemiezeiten [26].

In einer Auswertung von Daten aus dem Deutschen Thrombektomie-Register („German Stroke Registry-Endovascular Treatment“, GSR-ET) war die Anzahl der mit einer Thrombektomie behandelten PatientInnen während der ersten Welle der Pandemie im Vergleich zum Vorjahr ebenfalls nicht zurückgegangen. Auch die Prozesszeiten in den endovaskulären Zentren waren während der Pandemie unverändert (z. B. „Door to groin“). Lediglich bei PatientInnen, die zur Thrombektomie von einem primären Krankenhaus in ein interventionelles Zentrum verlegt wurden, verging während der Pandemie 2020 mehr Zeit zwischen Aufnahme und Leistenpunktion als im Jahr zuvor [27].

Diagnostik

Generell

Die Versorgung von PatientInnen mit SARS-CoV-2 und zerebrovaskulären Erkrankungen sollte interdisziplinär mit allen beteiligten Abteilungen koordiniert werden, insbesondere mit COVID-19-Behandlern, der Abteilung für Radiologie und der Abteilung für Kardiologie [S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von PatientInnen mit COVID-19 AWMF 113/011].

Die Exposition gegenüber SARS-CoV-2-positiven PatientInnen muss sowohl für das Personal als auch für MitPatientInnen minimiert werden. Dies kann bedeuten, dass das Pflegende-zu-Patient-Verhältnis angepasst wird, telemedizinische Verfahren eingebunden werden, Besuchsmöglichkeiten begrenzt werden und ausreichendes Schutzmaterial zur Verfügung steht. Um Exposition zu vermeiden, muss Exposition bekannt sein. Alle PatientInnen sollten deshalb generell auf SARS-CoV-2 getestet werden. Die Befundung des SARS-CoV-2-Screenings sollte zeitnah und prioritär erfolgen [S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von PatientInnen mit COVID-19 AWMF 113/011].

PatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektion

Bei PatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektion sollten behandelnde ÄrztInnen nach neurologischen Komplikationen fragen und daran denken, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen bei diesen PatientInnen nicht selten sind. Insbesondere PatientInnen mit Komorbiditäten stellen eine Risikogruppe für das Auftreten zerebrovaskulärer Komplikationen dar. Bei klinischen Hinweisen sollte unverzüglich eine neurologische Konsultation erfolgen und eine entsprechende bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT durchgeführt werden.

PatientInnen mit zerebrovaskulärer Erkrankung und COVID-19

Die entsprechende Leitlinie zur Diagnostik bei zerebrovaskulären Erkrankungen [Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen, AWMF-Registernummer 030/117] hat ihre Gültigkeit auch für PatientInnen mit COVID-19-Infektion (u. a. zerebrale Bildgebung, Neurosonographie, kardiale Diagnostik, EKG inkl. Langzeit-EKG-Monitoring).

Anzumerken ist, dass nach Durchführung einer CTA mit der Frage nach einem großen Gefäßverschluss besonderes Augenmerk auf die Auswertung der apikalen Lungenabschnitte gerichtet werden sollte. Hier können bereits wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer COVID-19-Lungenentzündung detektiert werden. Die Beurteilung der Lungenspitzen hat eine gute Sensitivität (0,67), sehr gute Spezifität (0,93) und einen sehr guten negativen prädiktiven Wert (0,99) für eine COVID-19-Pneumonie [28].

Um die Ansteckungsgefahr für das versorgende Personal zu begrenzen, sollte die Personalfrequenz begrenzt werden (z. B. ein festes Stroke-COVID-19-Team). Hygienestandards sollten eine angemessene Schutzkleidung beinhalten. PatientInnen mit COVID-19 können, sofern dies toleriert wird, eine Mund-Nase-Bedeckung tragen. Um die Übertragung auf andere PatientInnen noch besser zu verhindern, sollten sie – sofern logistisch möglich – isoliert werden. Es können Stationsbereiche für PatientInnen mit zerebrovaskulärer Erkrankung und COVID-19 ausgewiesen und für diese PatientInnen reserviert werden.

PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen ohne COVID-19

PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen ohne (bekannte) COVID-19-Infektion sollten auf SARS-CoV-2 gescreent werden, um eine Infektion frühzeitig zu erkennen und Isolationsmaßnahmen ergreifen zu können [S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von PatientInnen mit COVID-19 AWMF 113/011]. Der Einsatz von Telemedizin kann das Infektionsrisiko durch Reduktion von Transporten verringern.

Therapie

Akuttherapie

Die Leitlinie der DGN zur Akuttherapie bei akutem ischämischen Schlaganfall hat auch bei PatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektion Gültigkeit [Akuttherapie des ischämischen, AWMF-Registernummer 030/046]. PatientInnen sollen eine Akutbehandlung mit intravenöser Thrombolyse oder Thrombektomie erhalten, sofern diese indiziert ist. Das Vorliegen einer COVID-19-Erkrankung hat keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ob die Thrombektomie erfolgreich sein wird [29].

Periinterventionelles Management bei Thrombektomie

Die Akutbehandlung des schweren Schlaganfalls muss lückenlos unter den in der DGIIN-DIVI-S1-Leitlinie genannten Schutzmaßnahmen erfolgen. Dies gilt insbesondere für die Thrombektomie in der Zusammenarbeit von Neurologen, interventionellen Neuroradiologen, Anästhesisten und Pflegekräften wegen der Nähe zum PatientInnen und der Gefahr der Aerosolverbreitung. Mehrere mit diesem Setting betraute Fachgesellschaften haben hierzu Empfehlungen herausgegeben. Dazu zählen die Einordnung jedes PatientInnen als prinzipiell COVID-19-verdächtig mit der Notwendigkeit umgehender Testung, die Bevorzugung einer Intubationsnarkose (zur Vorbeugung einer möglichen unkontrollierten Notfallintubation während der Intervention), die videolaryngoskopische Intubation in Räumlichkeiten mit Absaugung, die Reduktion der Beteiligten auf die wirklich notwendige Anzahl und die Verwendung von persönlichem Schutz- und Barrierematerial für Patient und Behandler [30-33].

Sekundärprävention

Die Leitlinien der DGN zur Sekundärprävention bei PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall haben auch bei PatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektion Gültigkeit [Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1), AWMF-Registernummer 030/133; Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, AWMF-Registernummer 030/142]. Dies betrifft sowohl die medikamentöse Sekundärprävention wie auch die nicht medikamentösen Maßnahmen. Bei PatientInnen mit schwerem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung sollte der Beginn der medikamentösen Sekundärprävention, z. B. mit oraler Antikoagulation, im Gesamtkontext der Situation des PatientInnen und in Abstimmung mit den behandelnden Kollegen der Infektiologie oder Intensivmedizin festgelegt werden.

Der Zeitpunkt für operative oder interventionelle Maßnahmen der Sekundärprävention wie eine Thrombendarteriektomie der A. carotis oder den Verschluss eines persistierenden Foramen ovale sollte ebenfalls im Gesamtkontext der Situation des PatientInnen mit den jeweils die Maßnahmen durchführenden Kollegen festgelegt werden. Hier kann es in der Risikoabwägung sinnvoll sein, zunächst abzuwarten, bis der Patient die

Infektion mit SARS-CoV-2 überstanden hat und kein Virus im Rachenabstrich mehr nachweisbar ist.

Versorgungskoordination

PatientInnen, die mit akutem Schlaganfall oder intrazerebraler Blutung ins Krankenhaus kommen und bei denen der Nachweis von SARS-CoV-2 erfolgt ist oder der Verdacht auf eine Infektion besteht, müssen umgehend isoliert werden. Die Entscheidung, ob PatientInnen auf einer neurologischen Stroke Unit oder auf einer auf die Versorgung von PatientInnen mit COVID-19 ausgelegten Station mit entsprechender Möglichkeit zum Monitoring behandelt werden sollen, muss im Einzelfall in Abhängigkeit von den Gegebenheiten des Krankenhauses (z. B. Möglichkeit zu und Erfahrung mit Isolation von PatientInnen mit SARS-CoV-2-Infektion auf der Stroke Unit) und der klinischen Situation des PatientInnen getroffen werden.

Die COVID-19-Pandemie und die damit einhergehenden Schutzmaßnahmen für die Bevölkerung allgemein und in Krankenhäusern im Besonderen dürfen nicht zu einer schlechteren Versorgung von Schlaganfall-PatientInnen führen. Schlaganfall ist unverändert eine Erkrankung mit häufig dramatischen Folgen und eine der Hauptursachen für bleibende Behinderung oder Tod. Bei aller notwendigen Ausrichtung des Gesundheitssystems auf die Versorgung von COVID-19-PatientInnen muss auch weiterhin eine optimale Organisation der Versorgung von Schlaganfall-PatientInnen gewährleistet werden. Kliniken müssen durch entsprechende organisatorische Maßnahmen sicherstellen, dass sie auch unter den besonderen Bedingungen der COVID-19-Pandemie mit entsprechend notwendigen Schutz- und Hygienemaßnahmen die adäquate Versorgung von PatientInnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen gewährleisten können.

Zusammenfassung

Die aktuelle Pandemie des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 hat Auswirkungen auf alle Bereiche der Medizin und betrifft direkt und indirekt auch die Versorgung zerebrovaskulärer Erkrankungen. Ischämische Schlaganfälle und seltener auch intrazerebrale Blutungen kommen bei PatientInnen mit COVID-19-Erkrankung vor und sind mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert. Die behandelnden ÄrztInnen von COVID-19-PatientInnen sollten mögliche zerebrovaskuläre Komplikationen erkennen können und ggf.

unverzüglich die notwendige Diagnostik veranlassen. Eine nachgewiesene Infektion mit SARS-CoV-2 oder der entsprechende Verdacht dürfen nicht dazu führen, dass solche PatientInnen mit akutem Schlaganfall schlechter behandelt werden als andere Schlaganfall-PatientInnen. Unter Einhaltung der entsprechenden Hygienemaßnahmen müssen sie die gleiche Akutdiagnostik und Akutbehandlung erhalten wie alle Schlaganfall-PatientInnen.

Die Anzahl der PatientInnen, die weltweit wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus behandelt werden, ist unter der ersten Welle der COVID-19-Pandemie zurückgegangen. Es ist anzunehmen, dass dieser Rückgang sich nur auf hospitalisierte Schlaganfall-PatientInnen bezieht und nicht auf die wahre Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse und dass im Umkehrschluss viele PatientInnen in der Pandemie keine adäquate Akuttherapie, Diagnostik, Sekundärprävention und Rehabilitation erhalten haben. Es ist in der Pandemie eine wichtige Aufgabe für alle in der Schlaganfall-Versorgung tätigen ÄrztInnen, die hohe Qualität der Versorgung zerebrovaskulärer Erkrankungen in Deutschland auch unter den aktuell erschwerten Bedingungen bestmöglich aufrechtzuerhalten.

Literatur

1. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2020;16(2):137-149.
2. Nogueira RG, Abdalkader M, Qureshi MM, et al. *Int J Stroke*. 2021;16(5):573-584.
3. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912.
4. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. The impact of sars-cov-2 on stroke epidemiology and care: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2021;89:380-388.
5. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-2011.
6. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, et al. Acute COVID-19 and the Inzidenz of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142:2080-2082.
7. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607
8. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1-7.
9. Shakil SS, Emmons-Bell S, Rutan C, et al.. Stroke Among Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2021 Oct 27;STROKEAHA121035270. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035270. Online ahead of print.
10. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912.
11. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Clinical Characteristics of Five Young Patients Presenting with Large-Vessel Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.

12. Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, SVIN Multinational Registry and Task Force. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurol.* 2021;21(1):43.
13. Escalard S, Maïer B, Redjem H, Delvoye F, Hébert S, Smajda S, Ciccio G, Desilles JP, Mazighi M, Blanc R, Piotin M. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke.* 2020;51(8):2540-2543.
14. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin Cardiol.* 2020;43(12):1362-1367.
15. Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a stroke risk factor and determinant of outcome after stroke. *Stroke.* 2020;51:3156-3168
16. Hernandez-Fernandez F, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 2020;143(10):3089-3103.
17. Wenzel J, Lampe J, Muller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Muller K, Krohn M, Korbelen J, Zhang L, Ozorhan U, et al. The sars-cov-2 main protease m(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving nemo in brain endothelial cells. *Nat Neurosci.* 2021;24:1522-1533
18. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korompoki E, Frontera JA, Troxel AB, Gavriatopoulou M, Millionis H, Lip GYH, Michel P, Yaghi S, Ntaios G. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3826-3836
19. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(9):666-682
20. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-436.
21. Pop R, Quenardelle V, Hasiu A, Mihoc D, Sellal F, Dugay MH. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways – insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1783-1778.
22. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;41,1003-1005.

23. Behrendt CA, Seiffert M, Gerloff C, L'Hoest H, Acar L, Thomalla G. How Does SARS-CoV-2 Infection Affect Survival of Emergency Cardiovascular Patients? A Cohort Study From a German Insurance Claims Database. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(1):119-125.
24. Aguiar de Sousa D, van der Worp HB, Caso V, et al. Maintaining stroke care in Europe during the COVID-19 pandemic: Results from an international survey of stroke professionals and practice recommendations from the European Stroke Organisation. *Eur Stroke J.* 2020;5:230-6.
25. Siegler JE, Zha AM, Czap AL et al. Influence of the COVID-19 pandemic on treatment times for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2021;52(1):40-47.
26. Altersberger V, Stolze LJ, Heldner MR, et al. Acute Stroke Care during the COVID-19 lockdown. *Stroke* 2021;52(5):1693-1701.
27. Tiedt S, Bode FJ, Uphaus T, et al. Impact of the COVID-19-pandemic on thrombectomy services in Germany. *Neurol Res Pract.* 2020;2:44.
28. Esenwa C, Lee Ja, Nisar T, et al. Utility of apical lung assessment on computed tomography angiography as a COVID-19 screen in acute stroke. *Stroke.* 2020;51:3765-3769.
29. Escalard S, Chalumeau V, Escalard C, et al. Early Brain Imaging shows increased severity of acute ischemic stroke with large vessel occlusion in COVID-19-patients. *Stroke.* 2020;51(11):3366-3370.
30. Leira EC, Russmann AN, Biller J, et al. Preserving stroke care during the COVID-19 pandemic. Potential issues and solutions. *Neurology.* 2020;95(3):124-133.
31. Sharma D, Rasmussen M, Han R, et al. Anesthetic Management of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke During COVID-19 Pandemic: Consensus Statement From Society for Neuroscience in Anesthesiology & Critical Care (SNACC): Endorsed by Society of Vascular & Interventional Neurology (SVIN), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), Neurocritical Care Society (NCS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) and American Association of Neurological Surgeons (AANS) and Congress of Neurological Surgeons (CNS) Cerebrovascular Section. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2020;32(3):193-201.

32. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020;15(5):540-554.
33. Leslie-Mazwi TM, Fargen KM, Levitt M, et al. Preserving Access: A Review of Stroke Thrombectomy during the COVID-19 Pandemic. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;12(9):831-835.

4 Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen

Bearbeitet von Felix Rosenow, Frankfurt/Main

Es gibt weiterhin keine klaren Belege dafür, dass eine SARS-CoV-2 Infektion selber zu einem signifikant häufigeren Auftreten von akut symptomatischen Anfällen oder Epilepsien führt. Ein rezenter systematischer Review von 39 Studien mit insgesamt 68.361 Patienten zu neurologischen Symptomen bei SARS-CoV2-Infektion fand bei 0,7% der Patienten mit PCR gesicherter Covid-19 Erkrankung eine Epilepsie [1], was der Inzidenz von Epilepsien in der Bevölkerung ressourcenreicher Länder entspricht [2]. Nur eine Studie hatte untersucht, ob eine Epilepsie bei schweren Covid-19 Verläufen gegenüber leichten Verläufen gehäuft sei, was nicht der Fall war (1,9% vs. 1,1%, $P=0,351$) [1]. Eine Verschlechterung der Anfallsfrequenz scheint vorzukommen, was aber auch durch einen erschwerten Zugang zur medizinischen Versorgung bedingt sein kann. So berichteten 19% von 463 befragten britischen Patienten mit Epilepsie über eine Verschlechterung der Anfallssituation, wobei etwa 30% über Schwierigkeiten beim Zugang zur medizinischen Versorgung und abgesagte Untersuchungstermine berichteten [3]. In einer krankenhausbasierten retrospektiven Kohortenstudie aus Malaga, Spanien war die Rate an SARS-CoV-2 Fällen mit 1,2% (Epilepsiepatienten) vs 0,5% (Kontrollen) erhöht und auch die Sterblichkeit (5/21, 23%) war erhöht und mit einem höheren Alter korreliert. Epilepsiepatienten, die verstarben, litten häufig an Bluthochdruck und Diabetes mellitus [4]. Um zu klären, ob die beobachtete erhöhte Sterblichkeit durch die Epilepsie selber oder durch assoziierte Risikofaktoren bedingt sind, seien weitere Studien erforderlich [4]. Eine englische Studie aus vier Einrichtungen für Patienten mit chronischer Epilepsie berichtete hingegen, dass bei den zumeist jüngeren Patienten mit

Epilepsie und multiplen Komorbiditäten eine SARS-CoV-2 Infektion meist asymptomatisch verlief und Epilepsie-assoziierte Faktoren wie Antiepileptika und Anfälle nicht notwendigerweise mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet seien [5].

Weitere Studien bei Patienten mit bekannter Epilepsie zeigten eine Verschlechterung der Lebensqualität von bis zu 20%. Die Anfallskontrolle der Patienten kann sich selten verschlechtern, aber auch eine Verbesserung von bis zu 12% wurde beschrieben [6, 7, 9, 12]. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass diese Unterschiede wenigstens teilweise durch einen Reporting-bias bedingt sind, da die Antwortquoten meist deutlich unter 50% lagen [6, 7]. Berichtete klinische Verschlechterungen waren assoziiert mit Stress, psychiatrischer Komorbidität oder Medikation (OR = 12.59, $p < 0.001$), einer Schlafstörung (OR = 8.41, $p = 0.001$), eingeschränktem Zugang zu medizinischer Versorgung (OR = 4.71, $p = 0.016$), und dem Auftreten von Anfällen während der Pandemie (OR = 4.51, $p = 0.007$) [6, 7].

Telemedizin scheint ein wichtiger und erfolgreicher Weg zu sein, den Zugang zu medizinischer Beratung und Behandlung zu gewährleisten und wird von den meisten Patienten positiv bewertet [8, 9, 10]. Dabei war die Präferenz für eine akute telemedizinische Beratung gegenüber einem Präsenztermin zu einem späteren Zeitpunkt assoziiert mit einem subjektiven Gefühl der Bedrohlichkeit von SARS-CoV-2 ($p=0,004$), einem dringlichen medizinischen Bedarf ($p=0,004$) und dem weiblichen Geschlecht ($p=0,24$) [8].

Mit der nun bestehenden Möglichkeit der Impfung stellt sich die Frage, ob spezifische Risiken einer Impfung für Epilepsiepatienten vorliegen. In einer von der DGfE unter Einbeziehung der DGN-Kommission Epilepsie und Synkopen verfassten Übersicht wird zusammenfassend festgestellt, dass es aktuell keine Hinweise darauf gibt, dass für Menschen mit Epilepsie ein besonders hohes Risiko bei einer Impfung gegen SARS-CoV-2 besteht. Die Impfung wird unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen (wie z.B. bestehender Allergien gegen Inhaltsstoffe) empfohlen. Ferner wird darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Impfung möglicherweise bei einer bestehenden Immunschwäche oder bei einer Behandlung, die die Immunantwort beeinflusst, vermindert sein kann [11]. Menschen mit Epilepsie oder epileptischen Anfällen werden in der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung nicht als besondere Risikogruppe aufgeführt. Bei bestehender Impfstoffknappheit kann sich eine Impfpriorisierung aber aus einer

immunsuppressiven Therapie (z.B. Kortikoidstoßtherapie oder Rituximab-Gabe bei autoimmunbedingter Epilepsie), aus Komorbiditäten oder einer Institutionalisierung ergeben [11].

Als seltene Komplikation nach SARS-CoV-2 Impfungen kann eine Vakzin-induzierte immun-thrombotische Thrombozytopenie (VITT) mit zerebraler Sinusvenenthrombose auftreten [13]. In diesem Rahmen treten häufig (in ca. 40%) akute symptomatische Anfälle, auch als frühes oder Erstsymptom, auftreten [14, 15].

Literatur

1. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre P-H, Riquelme C, Gaillard N, Mourand I, Gascou G, Bonafe A, Costalat V. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2020; 267: 1–10.
2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review *Eur J Neurol.* 2005 Apr;12(4):245-53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x .
3. Thorpe J, Ashby S, Hallab A, Ding D, Andraus M, Dugan P, Perucca P, Costello D, French JA, O'Brien T, Depondt C, Andrade DM, Sngupta R, Delanty N, Jette N, Newton CR, Brodie MJ, Devinsky O, Cross JH, Sander JW, Hanna J, Sen A, COVID-19 and Epilepsy (COV-E) Study Group. Evaluating the risk to people with epilepsy during the COVID-19-pandemic: preliminary findings from the COV-E study. *Epilepsy Behav* 2020 Nov 28;107658. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107658.
4. Cabezudo-Garcia P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vazquez N, Pons-Pons G, Castro-Sanchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology* 2020 95 (10):e1417-e1425. doi: 10.1212/WNL.0000000000010033
5. Balestrini S, Koepp MJ, Gandhi S, Rickman HM, Shin GY, Houlihan CF, Anders-Cannon J, Silvennoinen K, Xiao F, Zagaglia S, Hudgell K, Ziomek M, Haimes P, Sampson A, Parker A, Helen Cross J, Pardington R, Nastouli E, Swanton C; Crick COVID Consortium, Sander JW, Sisodiya SM; ASAP Consortium. Clinical outcomes of COVID-19 in long-term care facilities for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov 5:107602. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107602 . Online ahead of print. PMID:

33279440

6. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci.* 2020 Nov 25;1-17. doi: 10.1007/s10072-020-04932-2 . Online ahead of print. PMID: 33237493
7. Rosengard JL, Donato J, Ferastraoaru V, Zhao D, Molinero I, Boro A, Gursky J, Correa DJ, Galanopoulou AS, Hung C, Legatt AD, Patel P, Rubens E, Moshé SL, Haut S. *Epilepsia.* 2021 Jan;62(1):41-50. doi: 10.1111/epi.16779
8. Willems LM, Balcik Y, Noda AH, Siebenbrodt K, Leimeister S, McCoy J, Kienitz R, Kiyose M, Reinecke R, Schäfer JH, Zöllner JP, Bauer S, Rosenow F, Strzelczyk A. SARS-CoV-2-related rapid reorganization of an epilepsy outpatient clinic from personal appointments to telemedicine services: A German single-center experience. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov;112:107483. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107483
9. Mostacci B, Licchetta L, Cacciavillani C, Di Vito L, Ferri L, Menghi V, Stipa C, Avoni P, Provini F, Muccioli L, Vignatelli L, Mazzoni S, Tinuper P, Bisulli F. The Impact of the COVID-19 Pandemic on People With Epilepsy. An Italian Survey and a Global Perspective. *Front Neurol.* 2020 Dec 18;11:613719. doi: 10.3389/fneur.2020.613719
10. von Wrede R, Moskau-Hartmann S, Baumgartner T, Helmstaedter C, Surges R (2020) Counseling of people with epilepsy via telemedicine: Experiences at a German tertiary epilepsy center during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav* 112:107298. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107298
11. Strzelczyk A, Knake S, Holtkamp M, Schulze-Bonhage A, Lemke J, von Spiczak S, Rosenow F, Brandt C, Schmitt FC. Epilepsie und Impfung zur Vorbeugung der COVID-19 Erkrankung sowie Impfpriorisierung. (Übersicht) *Zeitschrift für Epileptologie* 2021, 34,209-12.
12. Puteikis K, Jasionis A, Mameniškienė R. Recalling the COVID-19 lockdown: Insights from patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov 29;107573. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107573 . Online ahead of print. PMID: 33268021
13. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, Yeo JM, Zhang L, Hassan-Smith G, Jones M, Hutchcroft C, Hobson E, Warcel D, White D, Ferdinand P, Webb A, Solomon T, Scully M, Werring DJ, Roffe C; CVT After Immunisation Against COVID-19 (CAIAC)

collaborators. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 6;S0140-6736(21)01608-1. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1

14. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" Exposure. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599 .
15. Song SY, Lan D, Wu XQ, Meng R. The clinical characteristic, diagnosis, treatment, and prognosis of cerebral cortical vein thrombosis: a systematic review of 325 cases.*J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):734-740. doi: 10.1007/s11239-020-02229-x.

5 Störungen der Chemosensorik: Anosmie, Ageusie

Bearbeitet von Stefan Isenmann, Moers, und Thomas Hummel, Dresden

Definition und Klassifikation

Bei den Riechstörungen werden Hyposmie (vermindertes Riechvermögen) und Anosmie differenziert, wobei die komplette Anosmie den vollständigen Verlust des Riechvermögens bezeichnet, wohingegen eine funktionelle Anosmie eine ausgeprägte Einschränkung des Riechvermögens bezeichnet, bei der eine geringe, allerdings nicht alltagsrelevante Restwahrnehmung noch bestehen kann. Als Parosmien (früher „Kakosmien“) werden veränderte Wahrnehmungen von Gerüchen bezeichnet, als Phantosmien Wahrnehmung von Gerüchen ohne adäquate Reizquelle („Geruchs-Halluzinationen“). Als Ageusie wird ein völliger Verlust des Geschmacksinns bezeichnet, Hypogeusie bezeichnet eine Minderung desselben [1].

Der Riechsinn erfüllt eine Reihe sehr grundlegender Funktionen, die im Alltag häufig nur un- oder unterbewusst wahrgenommen werden [2].

Hierzu zählen insbesondere:

- Nahrungsaufnahme (Aroma, Appetitanregung), aber auch Warnfunktion (Verdorbenes, Gift)
- Wahrnehmung von Gefahren (z. B. Brandgeruch, Fäulnis, Verwesung)
- interpersonelle und soziale Kommunikation (z. B. Körpergerüche)

Bei der komplexen Geruchs- und Geschmackswahrnehmung beim Essen und Trinken wirken Eindrücke aus 3 Sinneskanälen zusammen:

- olfaktorisches System (N. olfactorius), mehrere Millionen olfaktorische Rezeptorneurone, die jeweils einen von beim Menschen etwa 380 funktionellen Rezeptoren exprimieren [3, 4, 5]
- gustatorisches System (N. facialis, N. glossopharyngeus, N. vagus), 5 Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig, bitter, Umami (z. B. Glutamat)
- N. trigeminus (Schärfe von z. B. Meerrettich, Senf, Konsistenz, Prickeln von Kohlensäure, Temperatur)

Riecheindrücke sind komplex, weil durch das Ansprechen verschiedener Rezeptoren eine Vielzahl unterschiedlicher Erregungsmuster im Bulbus

olfactorius entsteht, die die Qualität von Düften kodieren. Riecheindrücke entstehen, indem Gerüche entweder beim Schnüffeln von außen zur Riechschleimhaut gelangen oder beim Essen und Trinken über den Rachen (retronasal). Hierdurch kann die Diskriminierung von Störungen des Riechens bzw. Schmeckens unscharf und schwierig sein [6].

Mit Blick auf ihre Relevanz auf dem Arbeitsmarkt und im sozialen Entschädigungsrecht werden Riechstörungen im Vergleich zu Störungen anderer Sinnesorgane als deutlich weniger relevant eingeschätzt. So wird die Minderung der Erwerbstätigkeit [MdE; 7] bzw. der Grad der Schädigung bzw. Behinderung nach den versorgungsmedizinischen Grundsätzen [GdB; 8] bei einem völligen Verlust des Riechvermögens mit der damit verbundenen Beeinträchtigung der Geschmackswahrnehmung mit 10–15 % angenommen.

Wichtige Ursachen einer Riechstörung sind entzündliche Erkrankungen der Nase wie die chronische Rhinosinusitis, neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere M. Parkinson und Demenzen, sowie fronto-orbitale Schädel-Hirn-Verletzungen. Riechstörungen in der Folge viraler (grippaler) Infekte der oberen Atemwege sind als postinfektiöse Anosmien seit Langem bekannt [9]. Postinfektiöse Anosmien werden nach Infektionen mit einer Reihe von Erkältungsviren, u. a. Adeno- und Rhinoviren, beschrieben [10, 11, 12].

Häufig sind diese Anosmien mit nasalen Symptomen vergesellschaftet: Schnupfen, Niesen, Rhinorrhoe, Kongestion, Obstruktion. Eine Riechstörung bis zur Anosmie im Rahmen von viralen Atemwegsinfekten kann insofern reine Begleiterscheinung des Infekts mit einer mechanischen Verlegung der Atemwege sein. Pathophysiologisch kommen auch ein direkter Virusbefall der Sinneszellen mit resultierender Funktionsstörung und Apoptose sowie mögliche Folgen einer Immunreaktion infrage.

Bei SARS-CoV-2 geht die Riechstörung – anders als bei vielen anderen respiratorischen Viren – überwiegend nicht mit Symptomen einer Rhinitis einher, sodass vor allem direkte schädigende Effekte des Virus auf das olfaktorische System diskutiert werden.

Coronaviren sind neurotrop und können neuroinvasiv sein [13, 14, 15]. ACE2 ist ein funktioneller Rezeptor für SARS-CoV-1 [16]. In ACE2-transgenen Mäusen gelangt SARS-CoV-1 über die Riechbahn in das Gehirn und führt dort zu neuronalem Zelltod ohne relevante Entzündungsreaktion sowie zum Tod der

Tiere [17]. Allerdings gibt es nur einen Fallbericht einer anhaltenden Anosmie bei einer jungen Frau nach SARS durch SARS-CoV-1 [18].

Auch SARS-CoV-2 gelangt über ACE2 in Zellen und scheint ähnlich neurotrop zu sein [19, 20, 21, 43]. So kann möglicherweise eine Riechstörung bei COVID-19 Ausdruck einer direkten Schädigung durch SARS-CoV-2 auf Ebene des Riechepithels oder der Riechbahn sein [22, 43]. Neuere Daten zur ACE-Genexpression [43] sowie autoptische Untersuchungen [22, 44, 63] legen nahe, dass die Anosmie bei Covid-19 eher Folge einer Virus-Infektion von Stützzellen und lokaler Entzündungsprozesse ist und nicht Konsequenz einer direkten Infektion und Destruktion olfaktorischer Neurone [64] oder einer weitreichenden Invasion des ZNS über die Riechbahn [65], wie sie für andere Viren bereits gezeigt wurde [23]. SARS-CoV-2 wurde in Autopsien im menschlichen Gehirn nachgewiesen [24]. Daten über eine mögliche längerfristige Persistenz im olfaktorischen System bzw. im ZNS insgesamt und ggf. längerfristige Folgen beim Menschen liegen bislang nicht vor.

Störungen der Chemosensorik bei COVID-19

Die ersten Berichte von COVID-19-Patienten beschrieben ab Anfang 2020 zunächst schwer betroffene, meist intensiv- und beatmungspflichtige Patienten aus China [23- 27] Erstmals beschrieben Mao et al. neurologische Symptome bei stationären COVID-19-Patienten, darunter bei 11/214 Patienten (5 %) Riechstörungen [30]. Mildere Erkrankungsverläufe rückten erst ab März 2020 in den Blickpunkt.

Aus dem Iran wurde eine Serie mit 10.069 ambulanten Patienten berichtet, von denen 48 % eine Anosmie angaben, davon 76 % mit plötzlichem Beginn. 83 % der Patienten mit Anosmie gaben auch eine Ageusie an [31]. Ab Anfang April folgte eine Vielzahl von Berichten über Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 (Tabelle 1). Die Arbeiten sind ausgesprochen heterogen, in der Pandemie wurden z. T. noch vorläufige und widersprüchliche Daten sehr rasch publiziert. Einige wesentliche Punkte zeichnen sich inzwischen belastbar ab:

- Riech- und Schmeckstörungen sind bei COVID-19 häufig.
- Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 kommen insbesondere bei leichteren Verlaufsformen vor; häufiger bei vormals Gesunden, bei jungen Menschen; bei Frauen häufiger als bei Männern [45].

- Bei globalem Vergleich: erhebliche geographische bzw. ethnische Unterschiede in der Häufigkeit berichteter chemosensorischer Störungen bei COVID-19 (Mittlerer Osten > Europa, Nordamerika > Asien) [30, 46, 47, 48].
- Riech- und Schmeckstörungen können erstes (und seltener einziges) Symptom einer COVID-19-Erkrankung sein.
- Ob und wie häufig eine pathophysiologisch eigenständige gustatorische Störung zusätzlich zu einer Riechstörung oder sogar unabhängig davon auftreten kann, ist noch strittig. Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass es sich vielmehr um den subjektiven Eindruck einer (zusätzlichen) Schmeckstörung handeln dürfte, da bei einer Anosmie neben dem Riechen durch Schnüffeln auch die retronasale Olfaktion bei der Nahrungsaufnahme beeinträchtigt bzw. ausgefallen ist [32]. Außerdem entfällt bei Anosmie die Verstärkung der gustatorischen Wahrnehmung durch das Riechen (66).
- Riechstörungen bei COVID-19 sind häufig nicht mit Symptomen einer Rhinitis (Schnupfen, Niesen, Rhinorrhoe, Kongestion, Obstruktion) vergesellschaftet und unterscheiden sich insofern phänomenologisch und womöglich auch pathophysiologisch von anderen postviralen Riechstörungen.
- Riechstörungen bei COVID-19 sind häufig deutlich ausgeprägt. Parosmien können initial bzw. im Krankheitsverlauf und in der Regenerationsphase vorkommen v.a. bei jüngeren Patienten mit besserem Riechvermögen; Phantosmien sind seltener.
- Bei einem Teil der Patienten mit Riechstörungen finden sich bildgebende Veränderungen insbesondere im Bulbus olfactorius und in der Riechbahn [67, 68]. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass SARS-CoV-2 im Parenchym des Bulbus olfactorius nicht nachgewiesen werden kann [75]. Im Liquor lassen sich dagegen SARS-CoV-2 nicht und eine autochthone AK-Produktion höchstens in Einzelfällen nachweisen [69].

Epidemiologische Bedeutung

Neu aufgetretene Störungen der Chemosensorik können nicht nur individuell auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 hinweisen, sondern bei regionaler Häufung auch das Infektionsgeschehen widerspiegeln und bei systematischer

Verfolgung möglicherweise empfindlicher sein als behördliche Test- und Meldeverfahren und diese somit möglicherweise ergänzen [49].

Diagnostik

In der Pandemie hat ein plötzlicher Riechverlust bei Patienten ohne nasale Obstruktion eine hohe Spezifität und Sensitivität für COVID-19 [33, 50, 51, 52].

Damit sollte eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung/Anosmie (mit oder ohne subjektiven Eindruck einer zusätzlichen gustatorischen Störung) unmittelbar Anlass geben zu:

- Selbstisolation/Quarantäne
- Testung auf SARS-CoV-2 (über telefonische Kontaktaufnahme mit Hausarzt/Gesundheitsamt)
- Verwendung persönlicher Schutzausrüstung bei professionellem Kontakt mit Betroffenen

Aufgrund der epidemiologischen Bedeutung für die Kontrolle der Ausbreitung von SARS-CoV-2 während der Pandemie sind Anamnese, Kontaktverfolgung, Schutzmaßnahmen für Kontaktpersonen von besonderer Bedeutung.

Eine ausschließliche Selbstauskunft hinsichtlich Riech- oder Schmeckstörung korreliert nur eingeschränkt mit objektiven Befunden [34]. Standardisierte Fragebögen können die Diagnosesicherheit erhöhen [35]. Goldstandard ist die psychophysische Testung, bei der für die Riechfunktion getestet werden: Riechschwelle (z. B. mit Rosenduft-Verdünnungsreihe), Geruchsdiskrimination und Riechstoffidentifikation (z. B. mit Sniffin' Sticks). Für das Schmeckempfinden werden die Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter getestet. Einschlägige Untersuchungen hierzu sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Aufgrund des Expositionsrisikos für den Untersucher einerseits und eher geringer individueller Relevanz für die Patienten andererseits wird man allerdings in der Akutsituation in der Regel auf die psychophysische chemosensorische Testung verzichten bzw. selbstständig durchführbare Wegwerf-Testsysteme einsetzen, wie z. B. den Duftidentifikationstest UPSIT-Test [36, 37]. Sofern dies (z. B. aus epidemiologischen Gründen und in Situationen, in denen nicht unmittelbar mittels Rachenabstrich und RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet werden kann) erforderlich scheint, ist eine Selbsttestung der Patienten in häuslicher Quarantäne mit haushaltsüblichen

Riechstoffen und mit nach Anleitung selbst hergestellten Schmecklösungen möglich [38, 39].

Bildgebung

Es liegen mehrere Berichte vor, die entweder eine Schleimhautschwellung mit Sekret in der Olfactoriusrinne (cCT, cMRT) [53, 54] oder Signalveränderungen in Bulbus und/oder N. olfactorius (MRT) [55, 56] nachweisen. In Einzelfällen wurden auch Veränderungen im orbitofrontalen Kortex beschrieben [57, 58] (Tabelle 4). Die Befunde sind heterogen, ihre Relevanz kann noch nicht abschließend bewertet werden. Allerdings belegen aktuelle Übersichten zu zerebraler Bildgebung bei Covid-19, dass sich im olfaktorischen System mit Abstand am häufigsten bildgebende Veränderungen nachweisen lassen [67, 68].

Verlauf und Therapie

Der Verlauf von Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19 wird als generell günstig angesehen: Ein Großteil der Patienten berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 2–3 Wochen (Tabelle 2). Systematische Untersuchungen mit psychophysischer Testung zeigen inzwischen bei unterschiedlichen Kohorten, dass das initial beeinträchtigte Riechvermögen sich nach 6 Monaten bei 85 % der Patienten [70] und nach einem Jahr bei 96 % der Patienten erholt hat [71].

Damit ist die Prognose offenbar deutlich günstiger als bei postviralen Riechstörungen anderer Ätiologie. Eine Umfrage beschrieb bei 80 % der Patienten nach einer postviralen Riechstörung (ohne weitere Differenzierung der Ätiologie) eine gute Besserung innerhalb eines Jahres [40]; andere Studien, in denen das Riechvermögen gemessen wurde, berichten über eine Besserung im etwa gleichen Zeitraum bei postviralen Riechstörungen von ca. 30 % [41]. Ob eine Riechstörung insgesamt auf eine positive Prognose der COVID-19-Erkrankung hindeutet, wird diskutiert [59, 60, 72, 73]. Prädiktoren für eine gute Erholung der Riechfunktion sind: Alter unter 40 Jahren sowie eine nasale Kongestion in der Akutphase; demgegenüber sind Atembeschwerden mit einer diesbezüglich ungünstigen Prognose assoziiert [74]

Sofern eine Riechstörung im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung sich nicht binnen 4 Wochen wieder weitgehend zurückgebildet hat, sollte eine

neurologische und HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, mit Anamnese (u. a. auch hinsichtlich konkurrierender/alternativer Ursachen) und Untersuchung, i. d. R. nach negativem Rachenabstrich. In diesem Rahmen erfolgen eine psychophysische Riech- und Schmecktestung, ergänzt durch Labordiagnostik, Bildgebung und Endoskopie. Sofern eine Riechstörung länger anhält, kann eine Therapie mit konsequentem, strukturiertem „Riechtraining“ versucht werden. Klassischerweise werden hierzu eingesetzt: Rose, Zitrone, Eukalyptus, Gewürznelke [42]. Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [61, 62].

Siehe auch gesonderte Online-Tabellen „Störungen der Chemosensorik bei COVID-19“ (Stand: 3. Quartal 2020).

Literatur

1. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017;Suppl. 25:1-30.
2. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*. 2010;35(1):3-20. doi: 10.1093/chemse/bjpo83.
3. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65(1):175-187. doi: 10.1016/0092-8674(91)90418-x.
4. Shepherd GM. Perspectives on olfactory processing, conscious perception, and orbitofrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:87-101. doi: 10.1196/annals.1401.032.
5. DeMaria S, Ngai J. The cell biology of smell. *J Cell Biol*. 2010;191(3):443-452. doi: 10.1083/jcb.201008163.
6. Hüttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jan;110(1-2):1-7, e1. doi: 10.3238/arztebl.2013.0001. Epub 2013 Jan 7.
7. Widder B., P. Gaidzik. Neurowissenschaftliche Begutachtung. 3 A. 2018. Thieme, Stuttgart.
8. Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Versorgungsmedizin-Verordnung – VersMedV – Versorgungsmedizinische Grundsätze. 2015; <https://www.bmas.de/DE/Service/Medien/Publikationen/k710-anhaltspunkte-fuer-die-aerztliche-gutachterttaetigkeit.html>.
9. Bednár M. Anosmie und Influenza (Ein rhinologischer Beitrag zur Differentialdiagnose der Erkältungskrankheiten). *Medizinische Klinik*. 48:1787-1789,1930.

10. Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology*. 2006;44:135-139.
11. Schaupp H. Geruchsstörungen nach Grippe. *Arch Klin Exp Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde*. 1972;199:692-698.
12. Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*. 1998;538:191-6.
13. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913-8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
14. Desforges M, Le Coupand A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75-96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
16. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, and Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-454.
17. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264-7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
18. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006. 15(1):26-28.
19. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, et al. SARS-cov-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven

- Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
21. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review [published online ahead of print, 2020 May 29]. *JAMA Neurol*. 2020;10.1001/jamaneurol.2020.2065. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
 22. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, Frauenknecht KBM, Lichtblau M, Witt M, Hummel T, Steiger P, Aguzzi A, Frontzek K. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 Jul 10;S0140-6736(20)31525-7.
 23. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system; *J Pathol*. 2015;235:277-287. doi: 10.1002/path.4461.
 24. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 13]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMc2011400. doi:10.1056/NEJMc2011400.
 25. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
 26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 27. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 395:497-506.
 28. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. (Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;doi: 10.1001/jama.2020.5394.
 29. Dreher M KA, Kersten A, Bickenbach J et al. Charakteristik von 50 hospitalisierten COVID-19-Patienten mit und ohne ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:271-8. doi: 10.3238/arztebl. 2020.0271.
 30. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published

- online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
31. Bagheri, et al.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041889v1.full.pdf>.
 32. Hintschich CA, Wenzel JJ, Hummel T, et al. Psychophysical tests reveal impaired olfaction but preserved gustation in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jul 1]. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alr.22655. doi: 10.1002/alr.22655.
 33. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 11]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020; 1-6. doi: 10.1159/000509143.
 34. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;1:1-9. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1728.
 35. Zou LQ, Linden L, Cuevas M, Metasch ML, Welge-Lüssen A, Hähner A, Hummel T. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2019 Nov 20. doi: 10.1002/lary.28419.
 36. Doty RL, Shaman P, Dann M. () Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984; 32:489-502.
 37. Dietz A, Haxel B, Müller A, Welkoborsky HJ, Drumm S, Guntinas-Lichius O, Chaberny I, Wienke A, Deitmer T, Heinrich D. Handlungsempfehlungen DGHNO-KHC und BVHNO für die HNO-Elektiv-/nicht notfallmäßige Behandlung zu Corona-Zeiten (29.04.2020). *Laryngorhinootologie.* 2020;99(06):365-369.
 38. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana G, Salzano FA, De Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Head Neck.* 2020;10.1002/hed.26228. doi: 10.1002/hed.26228.

39. Petrocelli M, Ruggiero F, Baietti AM, et al. Remote psychophysical evaluation of olfactory and gustatory functions in early-stage coronavirus disease 2019 patients: the Bologna experience of 300 cases [published online ahead of print, 2020 Jul 1]. *J Laryngol Otol.* 2020;1-12. doi: 10.1017/S0022215120001358).
40. Lee DY, Lee WH, Wee JH, Kim JW. Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(5):419-422. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4102.
41. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:265-269.
42. Hüttenbrink KB, et al. Riech- und Schmeckstörungen. S2k-Leitlinie der DGHNOKHC. Stand: 31.10.2016. AWMF online. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>. Zugegriffen: 30.06.2020.
43. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, Chance R, Macaulay IC, Chou H-J, Fletcher RB, Das DK, Street K, de Bezieux HR, Choi Y-G, Risso D, Dudoit S, Purdom E, Mill J, Hachem RA, Matsunami H, Logan DW, Goldstein BJ, Grubb MS, Ngai J, Datta SR. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 6: 2020.
44. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakrrouch S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drost C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2020.
45. Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain Behav.* 2020

- Nov;10(11):e01839. doi: 10.1002/brb3.1839. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32935915; PMCID: PMC7667367.
46. Ibekwe TS, Fasunla AJ, Orimadegun AE. Systematic Review and Meta-analysis of Smell and Taste Disorders in COVID-19. *OTO Open*. 2020 Sep 11;4(3):2473974X20957975. doi: 10.1177/2473974X20957975. PMID: 32964177; PMCID: PMC7488903.
 47. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Oct 7;11(19):2944-2961. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00460. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32870641; PMCID: PMC7571048.
 48. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, Salina H. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020 Sep;75(5):574-581. PMID: 32918429.
 49. Pierron D, Pereda-Loth V, Mantel M, et al. Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. *Nat Commun*. 2020;11(1):5152.
 50. Bidkar V, Mishra M, Selvaraj K, Joshi P, H SB, Dabhekar S, Prathipati KK, Rathod BS, Shendre P, Gondode P. Testing Olfactory and Gustatory Dysfunctions among Quarantine COVID-19 Suspects. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;1-6.
 51. Cadebiani FA, Zimmerman RA, Campello de Souza B, McCoy J, Pereira ECRA, Gustavo Wambier C, Goren A. The AndroCoV Clinical Scoring for COVID-19 Diagnosis: A Prompt, Feasible, Costless, and Highly Sensitive Diagnostic Tool for COVID-19 Based on a 1757-Patient Cohort. *Cureus*. 2021;13: e12565.
 52. La Torre G, Massetti AP, Antonelli G, Fimiani C, Fantini M, Marte M, Faticoni A, Previte CM, Turriziani O, Pugliese F, Villari P, Romano F, Mastroianni CM, Covid-Sapienza Collaborative G. Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study. *J Clin Med* 9. 2020.
 53. Spoldi C, Castellani L, Pipolo C, Maccari A, Lozza P, Scotti A, Pisani A, De Donato G, Portaleone S, Cariati M, Felisati G, Saibene AM. Isolated olfactory cleft involvement in SARS-CoV-2 infection: prevalence and

- clinical correlates. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jun 23;1–4. doi: 10.1007/s00405-020-06165-7. Epub ahead of print. PMID: 32577901; PMCID: PMC7309200.
54. Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, Ghorbani J, Taraghi A, Haseli S, Mehrparvar G, Bakhshayeshkaram M. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020 Nov-Dec;41(6):102636. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102636. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32652405.
55. Chetrit A, Lechien JR, Ammar A, Chekkoury-Idrissi Y, Distinguin L, Ciciu M, Saussez S, Ballester MC, Vasse M, Berradja N, Hans S, Carlier R, Edjlali M. Magnetic resonance imaging of COVID-19 anosmic patients reveals abnormalities of the olfactory bulb: Preliminary prospective study. *J Infect.* 2020 Nov;81(5):816-846. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.028. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739489; PMCID: PMC7392133.
56. Lin E, Lantos JE, Strauss SB, Phillips CD, Campion TR Jr, Navi BB, Parikh NS, Merkler AE, Mir S, Zhang C, Kamel H, Cusick M, Goyal P, Gupta A. Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Nov;41(11):2001-2008. doi: 10.3174/ajnr.A6793. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32819899; PMCID: PMC7658823.
57. Le Guennec L, Devianne J, Jalin L, Cao A, Galanaud D, Navarro V, Boutolleau D, Rohaut B, Weiss N, Demeret S. Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia.* 2020 Aug;61(8):e90-e94. doi: 10.1111/epi.16612. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32589794; PMCID: PMC7361605.
58. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, Raad N, Haseli S. 18 FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020 Jul;27(7):1042-1043. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.030. Epub 2020 May 3. PMID: 32386948; PMCID: PMC7196385.
59. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Soma D, Giovanditto F, Rizzo D, Salzano G, Piombino P, Saussez S, De Riu G. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49: 56.

60. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10: 821-831.
61. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol.* 2021;42: 102884.
62. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, Chiesa-Estomba CM, Saussez S, De Riu G. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology.* 2020.
63. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, Mushumba H, Fitzek A, Allweiss L, Dandri M, Dottermusch M, Heinemann A, Pfefferle S, Schwabenland M, Sumner Magruder D, Bonn S, Prinz M, Gerloff C, Püschel K, Krasemann S, Aepfelbacher M, Glatzel M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031735; PMCID: PMC7535629.
64. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021 Feb;17(2):65-66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w. PMID: 33414554; PMCID: PMC7789883.
65. Butowt R, Meunier N, Bryche B, von Bartheld CS. The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. *Acta Neuropathol.* 2021 Jun;141(6):809-822. doi: 10.1007/s00401-021-02314-2. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903954; PMCID: PMC8075028.
66. Landis, B.N., Scheibe, M., Weber, C., Berger, R., Brämerson, A., Bende, M., Nordin, S. & Hummel, T. (2010) Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J. Neurol*, 257, 1303-1308.
67. Najt P, Richards HL, Fortune DG. Brain imaging in patients with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Oct;16:100290. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100290. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34230916; PMCID: PMC8249107.

68. Kim PH, Kim M, Suh CH, Chung SR, Park JE, Kim SC, Choi YJ, Lee JH, Kim HS, Baek JH, Choi CG, Kim SJ. Neuroimaging Findings in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol.* 2021 Jul 1. doi: 10.3348/kjr.2021.0127. Epub ahead of print. PMID: 34269530
69. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Galetta S, Balcer L, Melmed KR. Cerebrospinal fluid from COVID-19 patients with olfactory/gustatory dysfunction: A review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Jun 12;207:106760. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106760. Epub ahead of print. PMID: 34146842; PMCID: PMC8196517.
70. Renaud M, Thibault C, Le Normand F, McDonald EG, Gallix B, Debry C, Venkatasamy A. Clinical Outcomes for Patients With Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2115352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15352. PMID: 34165581; PMCID: PMC8226421.
71. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, Marchant A, Jouffe L, Barillari MR, Cammaroto G, Ciciu MP, Hans S, Saussez S. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med.* 2021 Aug;290(2):451-461. doi: 10.1111/joim.13209. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33403772.
72. Purja S, Shin H, Lee JY, Kim EY. Is loss of smell an early predictor of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pharm Res.* 2021 Jul;44(7):725-740. doi: 10.1007/s12272-021-01344-4. Epub 2021 Jul 24.
73. Chang CH, Yang MH, Chang SM, Hsieh YJ, Lee CH, et al. Clinical significance of olfactory dysfunction in patients of COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2021 Jul 1;84(7):682-689. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000560.
74. Coelho DH, Reiter ER, Budd SG, Shin Y, Kons ZA, Costanzo RM. Predictors of smell recovery in a nationwide prospective cohort of patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2021 Sep 16;43(1):103239. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103239. Epub ahead of print. PMID: 34547716; PMCID: PMC8443532.

75. Khan M, Yoo S-J, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, Lietaer C, Choi S, Hether TD, Marcelis L, Nam A, Pan L, Reeves JW, Van Bulck P, Zhou H, Bourgeois M, Debaveye Y, De Munter P, Gunst J, Jorissen M, Lagrou K, Lorent N, Neyrinck A, Peetermans M, Thal DR, Vandenbrielle C, Wauters J, Mombaerts P, Van Gerven L. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 184: 5932-5949.e5915, 2021

6 Neuromuskuläre Erkrankungen

Bearbeitet von Benedikt Schoser, München

Definition und Klassifikation

Zwei unterschiedliche Problembereiche müssen differenziert werden:

- die Manifestation einer SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19-Erkrankung am peripheren Nervensystem oder der Muskulatur
- und
- die sekundäre Verschlechterung einer präexistenten neuromuskulären Erkrankung durch eine SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19-Erkrankung.

Myalgien, Fatigue und HyperCKämie stellen als Trias die häufigste Form (40–70 %) einer Skelettmuskelaaffektion in COVID-19-Kohorten dar [1–8]. Etwa 50 % der Patienten erholen sich von ihren Myalgien innerhalb von wenigen Tagen [5, 9].

Für eine **Rhabdomyolyse** liegen bis August 2021 nun Kasuistiken und größere Kohortendaten zu mehr als 200 Patienten vor, davon sind viele tödlich verlaufen. Die Pathogene einer SARS-CoV2 verursachten Rhabdomyolyse bleibt unklar. Virale Zellinvasion und eine Zytokin-medierte direkte Muskelzellschädigung sind naheliegend. In einer Kohortenstudie aus Bosten hatten von 235 kritischkranken COVID-19 Patienten 114 (48.5%) eine Rhabdomyolyse. Diese Patienten mussten oft mechanisch in Bauchlage beatmet werden ($p < 0.001$), benötigten eine pharmakologische Paralysis ($p < 0.001$), eine Dialyse ($p = 0.010$), und eine extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) ($p = 0.025$). Der Aufenthalt auf einer Intensivstation und Normalstation war deutlich länger ($p < 0.001$), aber es fand sich kein Unterschied in der Mortalität. Männlich, Übergewicht, SOFA Score, und Bauchlage waren unabhängige mit einer Rhabdomyolyse assoziierte Risikofaktoren [10]. In Huan wurde bei 22 Patienten (2,2%) aus einer Kohorte von 1014 COVID-19 Patienten eine initiale Rhabdomyolyse nachgewiesen. Im Median lag der Peak der Rhabdomyolyse bei 7.9 Tagen [11]. Rhabdomyolysen sind kasuistisch nach Pfizer/BioNTech COVID-19 Erstimpfung [12], nach Moderna COVID-19 Erstimpfung [13], und als Exazerbation einer präexistenten metabolischen Carnitin-Palmityltransferase II Defizienz-Myopathie nach AstraZeneca COVID-19 Erstimpfung [14] beschrieben.

Umfassendere Daten sind zur Primärmanifestation einer **Myositis** im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion publiziert. Bisher sind ca. 300 Patienten mit einer COVID-19 assoziierten Myositis beschrieben [15,16]. Eine COVID-19-induzierte Myositis manifestiert sich mit einem weiten Spektrum von reiner Muskelschwäche ohne Kreatinkinaseerhöhung bis hin zur Dermatomyositis oder immunogen-nekrotisierenden Myopathie [17]. In der Regel spricht die COVID-19 assoziiert Myositis auf eine Steroidtherapie oder Immunglobulin-Therapie an [15-20].

Die Neuropathologen und Virologen der Charité Berlin beschrieben erstmalig autoptische Skelettmuskelbefunde von 43 verstorbenen COVID-19 Patienten (medianes Alter 72 Jahre; 31 Männer). Insgesamt fand sich vermehrt Inflammation mit relevanter sarkolemmaler MHC-1 Antigen-Expression bei 55% und Hochregulation von MHC-2 Antigen bei 17%. Parallel war eine erhöhte Anzahl von Natural killer cells nachweisbar. Der Skelettmuskel zeigte insgesamt mehr Inflammation als der parallel untersuchte Herzmuskel. Immunhistologisch und elektronenmikroskopisch konnte keine direkte virale Infektion nachgewiesen werden, aber in einigen Muskeln wurde per PCR SARS-CoV-2 RNA nachgewiesen [21]. In einer weiten Autopsie-Kohorte aus den USA wurden Befunde von 35 an SARS-CoV2 verstorbenen Patienten (Durchschnittsalter 67,8 Jahre, 23 Männer) zusammengefasst. Die Muskelhistologie zeigte eine Typ-2 Faseratrophie in 23, eine nekrotisierende Myopathie in 9, eine Myositis in 7, und eine Neuritis in 9 Patienten. Die MHC-1 Expression war in allen Patienten mit einer nekrotisierende Myopathie oder Myositis sarkolemmal hochreguliert. Die SARS-CoV2 Immunhistologie war in allen Muskeln und Nerven negativ [22].

Eine COVID-19-assoziierte sekundäre Verschlechterung einer okulären oder generalisierten **Myasthenia gravis** ist beschrieben, aber eine Vielzahl der Myasthenie-Patienten zeigt keine Exazerbation und auch die Anzahl der beschriebenen Neumanifestationen bleibt gering. Eine COVID-19 assoziierte Myasthenie Exazerbation spricht auf die Standardtherapie an [23-26].

Nur wenige Fallberichte und Kohortenberichte sind zur **amyotrophen Lateralsklerose** und **spinalen Muskelatrophie** und COVID-19 vorhanden [27-31]. Eine schottische Kohortenstudie berichtet über 2 bestätigte COVID-19-Infektionen bei ALS-Patienten und konnte weder ein erhöhtes Infektionsrisiko noch eine Übersterblichkeit für Motoneuron-Erkrankte nachweisen [28]. Für die SMA ist bisher nur ein milder COVID-19-Verlauf dokumentiert [29].

Für das periphere Nervensystem sind Fallberichte und Fallserien zu SARS-CoV-2-getriggertem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) publiziert [32–46]. Innerhalb von 5–10 Tagen nach Symptombeginn von COVID-19 kann sich ein GBS entwickeln. Ein Teil dieser Patienten muss maschinell beatmet werden. Zusätzlich sind Patienten mit Miller Fisher-Syndrom (MFS) oder mit einer Ophthalmoparese berichtet [2, 40,41]. Eine retrospektive Studie aus Norditalien zeigte zwischen Februar und April 2020 eine 2,6fach höhere Inzidenz für ein GBS [37]. Eine Studie zur GBS-Inzidenz aus der UK National Immunoglobulin Database berichtet über 47 GBS-Fälle (13 gesichert, 12 wahrscheinlich und 22 Non-COVID-19-Patienten). Nach dieser Datenbank besteht keine positive Korrelation zwischen einer COVID-19-Erkrankung und einem GBS [43]. Es wurde kein signifikanter Unterschied für das Muster der Schwäche, den Zeitraum zum Nadir, die Neurophysiologie, die Liquorbefundkonstellation oder für die Langzeitprognose gefunden. Eine Intubation war häufiger in der COVID-19-GBS-Gruppe (7/13, 54 % gegenüber 5/22, 23 % in der COVID-19-negativen GBS-Kohorte). Zusätzlich schien die Gesamtinzidenz eines GBS während der Pandemie gefallen zu sein [43].

Inzwischen ist eine Erstmanifestation oder sehr selten Exazerbation eines GBS kasuistisch nach Pfizer/BioNTech, Moderna und AstraZeneca COVID-19 Erstimpfung beschrieben worden [47-52].

Zur chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) in Bezug auf SARS-CoV-2/COVID-19 gibt es nur einen Fallbericht, der eine akute Verschlechterung bis zur Beatmungspflichtigkeit mit dann verzögerter Erholung berichtet [53].

Eine intensivmedizinpflichtige COVID-19-Erkrankung mit invasiver Beatmung kann zur sog. **ICUAW („ICU-acquired weakness“** [ICU: Intensivstation]), einem Krankheitsbild, bei dem die **CIP („critical illness polyneuropathy“)** und die **CIM („critical illness myopathy“)** ineinandergreifen, führen [54]. Die ICUAW-Inzidenz nimmt allgemein mit der Schwere und Dauer der intensivpflichtigen Erkrankung zu und verstärkt sich durch Sepsis, Multiorganversagen, Hyperglykämie, parenterale Ernährung und bestimmte Medikamente (Sedativa, Antibiotika, Kortikosteroide, Muskelrelaxanzien). Das klinische Bild ist geprägt durch die Paresen und Atrophie der gesamten Muskulatur, inklusive der Atemmuskulatur, und Sensibilitätsstörungen [55]. Bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten treten frühmotorische Defizite auf, die auf eine CIP und CIM zurückzuführen sein könnten [56-59].

Diagnostik

Bei ambulanten Patienten sollte unter entsprechenden Hygienemaßnahmen die Standarddiagnostik neuromuskulärer Erkrankungen (Anamnese, klinische Untersuchung, EMG/NLG, Lungenfunktionsprüfung, Kreatinkinase-Bestimmung, ggf. LP, ggf. MRT der Muskulatur, ggf. Muskelbiopsie) durchgeführt werden. Auf Intensivstationen kann ein Bedside-EMG unter Beachtung der Hygienemaßnahmen durchgeführt werden. Eine Kernspintomographie der Muskulatur ist aufgrund des hohen Aufwands, verbunden mit einem erhöhten Patientenrisiko bei intensivpflichtigen Patienten und der erforderlichen Schlussdesinfektion des MRT-Geräts, in der Risiko-Nutzen-Abwägung nur im Einzelfall indiziert. Bei dringendem Bedarf einer bildgebenden Untersuchung kann eine Muskelsonographie erfolgen [27,60].

Therapie

Die Therapieempfehlungen für inflammatorische/autoimmun-assoziierte Erkrankungen der Muskulatur, der neuromuskulären Endplatte und des peripheren Nervens entsprechen denen der aktuellen Leitlinien inklusive aller üblichen therapeutischen Maßnahmen einschließlich Plasmaphereseverfahren und der Gabe von Immunglobulinen. Eine symptomatische (z. B. Pyridostigmin und 3,4-Diaminopyridin/Fampiridin) Behandlung und die immunmodulierende Therapie einschließlich der Gabe von Steroiden bis hin zu Eculizumab können unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles fortgeführt werden. Die Gabe von Rituximab oder die Einleitung einer oralen Langzeitimmunsuppression sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten und der Anamnese ggf. indiziert werden [60–63].

Für alle Patienten gelten die gleichen Risikoabwägungen und Impfeempfehlungen (Influenza- und Pneumokokkenimpfung) wie für Gesunde der gleichen Altersgruppe bei nur geringen Impfrisiken.

Allgemeine Empfehlungen bei respiratorischer Verschlechterung

Beim Auftreten von COVID-19-verdächtigen Symptomen nach Kontakt mit einer potenziell infizierten Person, bei respiratorischer Dekompensation beatmeter Patienten oder allgemein bei neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen wird eine telefonische oder telemedizinische Kontaktaufnahme mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin und dem Beatmungspflegerdienst

empfohlen. Die Entscheidung über die Einleitung einer ambulanten oder stationären Diagnostik und Therapie wird individuell getroffen [60-63].

Spezifische Maßnahmen für einen Krankentransport und das Krankenhaus sind:

- Nutzung nicht belüfteter Masken mit einem Bakterien-Viren-Filter am Geräteausgang
- Filter zwischen Maske und Geräteschlauch

Versorgungskoordination (was wird wo gemacht: ambulant/stationär)

Durch neuromuskuläre Zentren werden neuromuskuläre Patienten flächendeckend telefonisch und videogestützt oder direkt persönlich unter Wahrung des Abstandsgebots ambulant, teilstationär und stationär versorgt. Es besteht ein enger Austausch mit den Patientenselbsthilfeorganisationen wie der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. und der World Muscle Society (WMS). Spezifische Vorsorge- und Therapieempfehlungen sind veröffentlicht worden [60-63].

Wichtig für ÄrztInnen in der Notaufnahme und Intensivstation ist bei der Entscheidung zur Aufnahme, Eskalation oder Beendigung einer Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und COVID-19 die Einbeziehung neuromuskulärer SpezialistInnen und PneumologInnen [60-63].

Aufgrund der Einhaltung der allgemeinen Hygienevorschriften mit Selbstisolierungsmaßnahmen haben sich nur wenige neuromuskuläre Patienten in Deutschland mit SARS-CoV-2 infiziert und sind an COVID-19 erkrankt. Aufgrund dieser Maßnahmen kam es bisher für nicht beatmete und nicht rollstuhlpflichtige neuromuskuläre Patienten zu keinem massiv erhöhten Risiko für die Entwicklung einer schweren COVID-19-Erkrankung. Todesfälle von ALS- und Myasthenie-Patienten mit manifester COVID-19-Erkrankung sind im LEOSS-Register erfasst.

Literatur

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323(11):1061-1069
2. Guan W, Zyi N, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang Lin-lin, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Ya-hua, Peng P, Wang Jim-lian, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo L, Ye C, Zhu S, Zhong N (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708-1720
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao Y, Li Y, Hu B (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77(6):683-690
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu Y, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet* 395:497-506
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wie Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1055-1062
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR et al (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:2251–2261
7. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M et al (2020) Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 88:11–16
8. Zhang J, Wang X, Jia X et al (2020) Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect* 26:767–772

9. Lu L, Zhong W, Bian Z et al (2020) A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 81:e18–e25
10. Mokhtari AK, Maurer LR, Christensen MA, Moheb ME, Naar L, Alser O, Gaitanidis A, Langeveld K, Kapoen C, Breen K, Velmahos GC, Kaafarani HMA (2021) Rhabdomyolysis in Severe COVID-19: Male Sex, High Body Mass Index, and Prone Positioning Confer High Risk. *J Surg Res* 266:35-43
11. Geng Y, Ma Q, Du YS, Peng N, Yang T, Zhang SY, Wu FF, Lin HL, Su L (2021) Rhabdomyolysis is Associated with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19. *Shock*. 56(3):360-367
12. Nassar M, Chung H, Dhayaparan Y, Nyein A, Acevedo BJ, Chicos C, Zheng D, Barras M, Mohamed M, Alfishawy M, Nso N, Rizzo V, Kimball E (2021) COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr* 15(4):102170
13. Mack M, Nichols L, Guerrero DM (2021). Rhabdomyolysis Secondary to COVID-19 Vaccination. *Cureus* 13(5):e15004
14. Tan A, Stepien KM, Narayana STK (2021) Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis. *QJM* 19:hcab077
15. Gupta L, Lilleker JB, Agarwal V, Chinoy H, Aggarwal R (2021) COVID-19 and myositis - unique challenges for patients. *Rheumatology* 60(2):907-910
16. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L (2021) COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep* 23(8):63
17. Veyseh M, Koyoda S, Ayesha B (2021) COVID-19 IgG-related autoimmune inflammatory necrotizing myositis. *BMJ Case Rep* 14(4):e239457
18. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delettre A-S, Thomas M, Herrou J, Riviere E, Mariette X (2021) Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 80:e42
19. Gokhale Y, Patankar A, Holla U et al (2020) Dermatomyositis during COVID-19 Pandemic (A Case Series): Is there a Cause Effect Relationship? *J Assoc Physicians India* 68:20–24

20. Mehan WA, Yoon BC, Lang M et al (2020) Paraspinal Myositis in Patients with COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol* 41:1949–1952
21. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel HH, Büttnerova I, Elezkurtaj S, Scheibe F, Radke J, Meisel C, Drost C, Radbruch H, Heppner FL, Corman VM, Stenzel W (2021) Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. *JAMA Neurol* 78(8):948-960
22. Suh J, Mukerji SS, Collens SI, Padera RF Jr, Pinkus GS, Amato AA, Solomon IH (2021) Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. *Neurology*. 10.1212/WNL.0000000000012344
23. Huber M, Rogozinski S, Puppe W et al (2020) Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient. *Front Neurol* 11:576153
24. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R (2020) Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/L20-0845>
25. Businaro P, Vaghi G, Marchioni E, Diamanti L, Arceri S, Bini P, Colombo E, Cosentino G, Alfonsi E, Costa A, Ravaglia S, Mallucci G, Ballante E, Franciotta D, Gastaldi M (2021) COVID-19 in patients with myasthenia gravis: Epidemiology and disease course. *Muscle Nerve* 64(2):206-211
26. Solé G, Mathis S, Friedman D, Salort-Campana E, Tard C, Bouhour F, Magot A, Annane D, Clair B, Le Masson G, Soulages A, Duval F, Carla L, Violleau MH, Saulnier T, Segovia-Kueny S, Kern L, Antoine JC, Beaudonnet G, Audic F, Kremer L, Chanson JB, Nadaj-Pakleza A, Stojkovic T, Cintas P, Spinazzi M, Foubert-Samier A, Attarian S (2021) Impact of Coronavirus Disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis. *Neurology* 96(16):e2109-e2120
27. Schoser B, Baum P, Boentert M, Dillmann U, Emmer K, Knauss S, Enax-Krumova E, Grosskreutz J, Güttsches A, Hellwig K, Holzapfel K, Kornblum C, Lehmann H, Melms A, Meyer T, Petri S, Pilgram L, Reiners K, Saak A, Schäfer J, Schmidt J, Schneider-Gold C, Schons M, Urban PP, Vorgerd M, Young P, Zierz S (2021) SARS-CoV-2/COVID-19 und neuromuskuläre Erkrankungen. *DGNeurologie* 18:1–10

28. Glasmacher SA, Larraz J, Mehta AR, Kearns PKA, Wong M, Newton J, Davenport R, Gorrie G, Morrison I, Carod Artal J, Chandran S, Pal S; CARE-MND Consortium (2021) The immediate impact of the COVID-19 pandemic on motor neuron disease services and mortality in Scotland. *J Neurol* 268:2038–2040
29. Li Z, Li X, Shen J, Tan H, Rong T, Lin Y, Feng E, Chen Z, Jiao Y, Liu G, Zhang L, Vai Chan MT, Kei Wu WK (2021) Bioinformatic analysis of SMN1-ACE/ACE2 interactions hinted at a potential protective effect of spinal muscular atrophy against COVID-19-induced lung injury. *Brief Bioinform* 22(2):1291-1296
30. Bertran Recasens B, Povedano Panadés M, Rubio MA (2021) Impact of the COVID-19 pandemic on a cohort of ALS patients in Catalonia. *Neurologia (Engl Ed)* 36(2):187-189
31. Esselin F, De La Cruz E, Pageot N, Juntas-Moralès R, Alphandéry S, Camu W (2021) Increased worsening of amyotrophic lateral sclerosis patients during Covid-19-related lockdown in France. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 12:1-3
32. Diez-Porrás L, Vergés E, Gil F et al (2020) Guillain-Barré-Strohl syndrome and COVID-19: Case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 30:859–861
33. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S et al (2021) Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92:751-756
34. Defabio AC, Scott TR, Stenberg RT, Simon EL (2021) Guillain-Barré syndrome in a patient previously diagnosed with COVID-19. *Am J Emerg Med* 45:154-155
35. Khaja M, Gomez GPR, Santana Y et al (2020) A 44-Year-Old Hispanic Man with Loss of Taste and Bilateral Facial Weakness Diagnosed with Guillain-Barré Syndrome and Bell’s Palsy Associated with SARS-CoV-2 Infection Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Am J Case Rep* 21:e927956
36. Nanda S, Handa R, Prasad A et al (2021) Covid-19 associated Guillain-Barre Syndrome: Contrasting tale of four patients from a tertiary care centre in India. *Am J Emerg Med* 39:125-128

37. Rifino N, Censori B, Agazzi E et al (2021) Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* 268:2331–2338
38. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, Viganò M, Giovannelli G, Pirro F, Montisano DA, Appollonio I, Ferrarese C (2020) Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7(4)
39. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 382:2574-2576
40. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S (2020) Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 19(5):383-384
41. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, de Aragón-Gómez F, Benito-León J (2020) Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 95(5):e601-e605
42. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, Harpe J, Greer C, Mints G, Salama G, Tsiouris AJ, Leifer D (2020) COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 95 (5):221-223
43. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, Record CJ, Keh RYS, Fehmi J, Paterson RW, Bharambe V, Clayton LM, Allen C, Price O, Wall J, Kiss-Csenki A, Rathnasabapathi DP, Geraldine R, Yermakova T, King-Robson J, Zosmer M, Rajakulendran S, Sumaria S, Farmer SF, Nortley R, Marshall CR, Newman EJ, Nirmalanathan N, Kumar G, Pinto AA, Holt J, Lavin TM, Brennan KM, Zandi MS, Jayaseelan DL, Pritchard J, Hadden RDM, Manji H, Willison HJ, Rinaldi S, Carr AS, Lunn MP (2021) Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome. *Brain* 144(2):682-693
44. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M (2021) Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 268(4):1133-1170

45. Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC (2021) SARS-CoV-2-associated Guillain-Barre syndrome in 62 patients. *Eur J Neurol* 28(1):e10-e12
46. Aladawi M, Elfil M, Abu-Esheh B, Abu Jazar D, Armouti A, Bayoumi A, Piccione E (2021) Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 5:1-11
47. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, Mangat HS (2021) Guillain-Barre Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol* 90(2):312-314
48. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS (2021) Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus* 13(2):e13426
49. García-Grimshaw M, Michel-Chávez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernández-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, Paredes-Ceballos O, Reyes-Terán G, Carbajal-Sandoval G, Ceballos-Liceaga SE, Arauz A, Valdés-Ferrer SI (2021) Guillain-Barre syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Immunol* 230:108818
50. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, Ess KC, Woo EJ, Mba-Jonas A, Alimchandani M, Nair N, Klein NP, Hanson KE, Markowitz LE, Wharton M, McNally VV, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Daley MF, Mbaeyi SA, Oliver SE (2021) Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 70(32):1094-109
51. McKean N, Chircop C (2021) Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep* 14(7):e244125
52. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, Evans JR (2021) Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol* 90(2):315-318
53. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, Fangerau T, Kassubek J, Althaus K, Otto M, Senel MJ (2020) Exacerbation of chronic inflammatory

- demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *Neurol Sci* 418:117137
54. Saccheri C, Morawiec E, Delemazure J, Mayaux J, Dubé B, Similowski T, Demoule A, Dres M (2020) ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients. *Ann Intensive Care* 10(1):1
 55. van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, Bruyninckx F, Wouters PJ, Gosselink R, van den Berghe G, Hermans G (2020) Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 46:1184–1193
 56. McClafferty B, Umer I, Fye G, Kepko D, Kalayanamitra R, Shahid Z, Ramgobin D, Cai A, Groff A, Bhandari A, Aggarwal CS, Patel R, Bhatt D, Polimera H, Sahu N, Vunnam R, Golamari R, Kumar A, Jain RJ (2020) Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *Clin Neurosci.* 79:241-245
 57. Cabañes-Martínez L, Villadóniga M, González-Rodríguez L, Araque L, Díaz-Cid A, Ruz-Caracuel I, Pian H, Sánchez-Alonso S, Fanjul S, Del Álamo M, Regidor I (2020) Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clin Neurophysiol.* 131(12):2809-2816
 58. Bax F, Lettieri C, Marini A, Pellitteri G, Surcinelli A, Valente M, Budai R, Patruno V, Gigli GL (2021) Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. *Neurol Sci* 42(6):2173-2178
 59. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, Lipcsey M, Ashton N, Blennow K, Zetterberg H, Punga AR (2021) Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol* 132(7):1733-1740
 60. AANEM (2020) COVID-19-website: <https://www.aanem.org/Practice/COVID-19-Guidance>. Zugegriffen: 16.08.2021
 61. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JF Jr, Illa I, Mantegazza R, Murai H, Utsugisawa K, Vissing J, Wiendl H, Nowak RJ. (2020) Guidance for the

management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 15;412

62. <https://www.worldmusclesociety.org/news/view/150>. Zugegriffen 16.08.2021
63. <https://dgn.org/neuronews/neuronews/aktualisierte-empfehlungen-zu-covid-19-und-menschen-mit-neuromuskulaeren-erkrankungen/>. Zugegriffen: 16.08.2021

7 Neurologische Intensivmedizin

Bearbeitet von Georg Gahn, Karlsruhe, und Julian Bösel, Kassel

Definition

Berichte über eine neurologische Beteiligung bei COVID-19 mehren sich, besonders bei Patienten mit schweren Verläufen, sodass diese Thematik besonders die neurologische Intensivtherapie betrifft. Hierunter fallen z. B. Enzephalitis, Enzephalopathie, Status epilepticus, ausgedehnte oder multiple ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle und schwere (Poly-)Neuropathien wie das Guillain-Barré-Syndrom.

Das Nervensystem kann direkt und indirekt miteinbezogen werden, wobei Letzteres vermutlich zahlenmäßig überwiegt. Diese Unterscheidung kann für die diagnostische und therapeutische Versorgung wichtig sein, auch für die Prognose der COVID-19-Patienten. Die Kenntnis neurologischer Beteiligungen kann auch für die Strategie der supportiven Intensivtherapie eine Rolle spielen. So könnten manche Therapieformen wie ECMO in Unkenntnis von z. B. ausgedehnten Hirninfarkten ungünstig verlaufen. Neurologische Manifestationen von COVID-19 können leicht in der schwerwiegenden, pulmonal dominierten Intensivsituation maskiert bleiben. Deshalb muss aktiv nach einer Mitbeteiligung des zentralen oder peripheren Nervensystems gesucht werden.

Bezüglich weitreichender, allgemeiner Prinzipien der Intensivmedizin bei COVID-19 schließen sich die DGN wie auch die DGNI der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19“ unter Federführung von DGIIN und DIVI [1] an. In dieser aktuellen Version wird u.a. von einer therapeutischen Antikoagulation abgeraten, weil es dabei ohne Zusatznutzen zu Blutungen -auch Hirnblutungen- kommen kann. Bezüglich der speziellen neurointensivmedizinischen Aspekte werden im Folgenden Ergänzungen zu einigen Abschnitten dieser S1-Leitlinie gemacht:

Diagnostik

Intensivmedizinisch bedeutsame neurologische Krankheitsbilder sind die Meningoenzephalitis, schwere ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle, rasch fortschreitende Polyneuropathien, -neuritiden oder eine Intensive Care Unit-acquired Weakness.

Zusätzlich zur üblichen Erregerdiagnostik auf SARS-CoV-2 sollte auch eine Basisdiagnostik inklusive RT-PCR-Test aus dem Liquor erfolgen, sofern der klinische Verdacht auf eine (Meningo-)Enzephalitis, ein Delir oder eine Polyneuritis besteht und gegen die Lumbalpunktion keine Kontraindikationen vorliegen.

Bei unklarer verzögerter Aufwachreaktion, unklarem Delir sowie Hinweisen auf einen konvulsiven oder nonkonvulsiven Status epilepticus sollte ein EEG abgeleitet werden [2]

Bildgebung

Bei fokalen neurologischen Ausfallssymptomen, wie z. B. einer halbseitigen Lähmung, Störungen der Okulomotorik oder Pyramidenbahnzeichen sollten eine zerebrale und gegebenenfalls auch eine spinale Bildgebung, möglichst als MRT, sowie eine Diagnostik der hirnersorgenden Gefäße erfolgen. Bei manchen Patienten, die aufgrund schweren intensivmedizinischen Verlaufs und/oder Analgosedierung nicht zuverlässig klinisch untersuchbar sind, kann dies auch prophylaktisch angezeigt sein (z. B. zerebrales CT vor ECMO bei der Möglichkeit hämorrhagischer oder ischämischer Infarkte) [3, 4].

Bei einigen Patienten mit deliranten Symptomen wurden nach Beendigung der intensivmedizinischen Behandlung Veränderungen im cranialen MRT beobachtet. Diese Patienten hatten klinisch Pyramidenbahnzeichen und zum Teil nach Entlassung ein Dysexekutivsyndrom. Die MRT zeigte bei einigen dieser Patienten eine Anreicherung der Leptomeningen und eine frontale Hypoperfusion, aber auch kleine akute ischämische Infarkte [5].

Ähnliche MRT-Veränderungen wurden auch in einer anderen Studie beschrieben, allerdings zusätzlich noch kortikale, subkortikale und tiefer gelegene Veränderungen in den FLAIR-Sequenzen [6].

Hirnödem und erhöhter intrakranieller Druck

Die Optimierung der Beatmungsparameter kann den intrakraniellen Druck beeinflussen. Eine invasive Beatmung mit PEEP (Positive End-Expiratory Pressure), einer permissiven Hyperkapnie oder in Bauchlagerung können zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen. Hierzu ist die Datenlage allerdings uneinheitlich. Daher erfordert das Vorgehen stets eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung [7,8,9].

Ein multimodales Neuromonitoring (z.B. ICP-/CPP-Messung, NIRS, transkranieller Doppler/Duplex, sonographische Messung des Sehnervenscheiden-Durchmessers) kann das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellm Druck erleichtern [10, 11].

Literatur

1. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf, letzter Zugriff 01.12.2021
2. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delir-Management in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf, letzter Zugriff 30.06.2020
3. Sutter R, Tisljar K, Marsch S. Acute Neurologic Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2018;46(9):1506-13
4. Yaghi S., et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020; 51:00–00. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
5. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70.
6. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology.* 2020;297(1):E232-E5.
7. Rajajee V, Riggs B, Seder DB. Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation. *Neurocrit Care.* 2017;27(Suppl 1):4-28.
8. Boone MD, Jinadasa SP, Mueller A, Shaefi S, Kasper EM, Hanafy KA, et al. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):174-81.

9. Chen H, Menon DK, Kavanagh BP. Impact of Altered Airway Pressure on Intracranial Pressure, Perfusion, and Oxygenation: A Narrative Review. *Crit Care Med.* 2019;47(2):254-63.
10. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: evidentiary tables: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2014;21 Suppl 2:S297-361.
11. Ohle R, McIsaac SM, Woo MY, Perry JJ. Sonography of the Optic Nerve Sheath Diameter for Detection of Raised Intracranial Pressure Compared to Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1285-94.

8 Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19 Syndrom

Bearbeitet von Christiana Franke und Harald Prütz, Berlin

Definition und Inzidenz

Ein Post-COVID-19 Syndrom liegt dann vor, wenn klinische Symptome während oder nach einer mit COVID-19 vereinbaren Erkrankung (fluktuierend) auftreten, für mindestens 2 Monate anhaltend sind und die Akutinfektion mindestens 12 Wochen zurückliegt und durch keine andere Diagnose erklärt werden können. Der Begriff Long-COVID-19 umfasst klinische Symptome, die während oder nach COVID-19 aufgetreten sind; die Akutinfektion liegt hierbei mindestens 4 Wochen zurück [1, 2].

Betroffen sind sowohl Patienten, die COVID-19 mit einem milden bis moderaten Verlauf durchgemacht haben und in häuslicher Quarantäne verblieben sind, als auch Patienten, die im Krankenhaus aufgenommen werden mussten oder sogar intensivpflichtig behandelt wurden [3,4,5].

Bei der sehr detaillierten Krankheitsüberwachung durch das britische „Office for National Statistics“ zeigt sich, dass die bei Post-COVID-19 beschriebenen vielgestaltigen Symptome zu einem relevanten Anteil auch bei Kontroll-Probanden auftreten [35]. So gaben 12-16 Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion 5,0% der Patienten an, mindestens 1 von 12 definierten Symptomen zu haben, in der Kontrollgruppe waren es 3,4%. Bei Kindern bis zum 11. Lebensjahr traten die Beschwerden sogar häufiger in der nicht-infizierten Kontrollgruppe auf (4,1% versus 3,2%). Die fehlende Kontrollgruppe in den meisten publizierten Studien birgt das Risiko der Überschätzung des Post-Covid-Syndrom-Risikos.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage lassen sich folgende 6 Aussagen treffen:

1. Die Definition des Post-COVID-19-Syndroms beruht auf dem zeitlichen Zusammenhang zur Akutinfektion. Patienten können unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion betroffen sein. Die sichere diagnostische Zuordnung ist dadurch erschwert, dass einzelne Symptome nicht spezifisch für das Krankheitsbild sind.
2. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des Post-COVID-19 Syndrom sind bislang noch unbekannt. Diskutiert werden

Neurotransmitter-vermittelte Veränderungen, eine endothelial-mikrozirkulatorische Dysregulation, eine (unspezifische) postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen.

3. Unterschieden werden müssen Symptome, deren Auftreten gehäuft nach SARS-CoV-2 Infektion beschrieben ist von bekannten neurologischen Krankheitsbildern, die nach COVID-19 auftreten können.
4. Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patienten auch noch drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2 Infektion beschrieben. Eine umfassende Diagnostik ist anzustreben.
5. Es existiert aktuell keine kausale Therapie. Bestehen Hinweise auf eine autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus, kann immunmodulatorisch behandelt werden.
6. Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die im Rahmen eines Post-COVID-19 Syndroms auftreten können, ist eine interdisziplinäre Behandlung und weitere Versorgung der Patienten anzustreben.

Pathophysiologie

Aktuell noch unbekannt. Am Beispiel der Fatigue werden Neurotransmitter-vermittelte Veränderungen, eine endothelial-mikrozirkulatorische Dysregulation, eine (unspezifische) postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen diskutiert [6]. Für einen Nervenzelluntergang, gemessen an neuronalen Degenerations-Markern, oder eine intrathekale SARS-CoV-2 Antikörperproduktion, die ursächlich für die neurologischen Manifestationen ist, gibt es aktuell keinen Hinweis [7,8].

Mittels der ¹⁸F-DG-PET ([¹⁸F]-Fluordesoxyglucose-Positronenemissions-Tomografie) wurde bei 10/15 Long-COVID-Patienten mit neurokognitivem Defizit (weniger als 26/30 Punkte im MoCA-Test; Montreal Cognitive Assessment) in frontoparietalen Hirnregionen ein Hypometabolismus nachgewiesen [9]. Beim Follow-up [10] von acht Patienten über sechs Monate zeigten sich eine Symptomverbesserung mit weitgehender Normalisierung des Hirnstoffwechsels in der PET.

Erfahrungen mit der SARS-1-Pandemie zeigten bereits, dass einzelne Patienten sehr langanhaltende klinische Beschwerden zurückbehalten können, insbesondere Schmerzen, Fatigue, Depression und Schlafstörungen. Das Fehlen krankheitsspezifischer Biomarker erschwert die eindeutige ätiologische Zuordnung ebenso wie die Überlappung mit anderen (prämorbid) Erkrankungen.

Symptome und Therapie allgemein

Die häufigsten neurologischen Beschwerden nach durchgemachter COVID-19-Infektion sind Fatigue, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Kopf- und Muskelschmerzen, sowie anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen [11,12,13]. Auch autonome Dysregulationen werden beschrieben [14]. Die Beschwerden können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, stark fluktuieren und im Wechselspiel mit anderen Stressfaktoren stehen. Es besteht eine verlängerte Rekonvaleszenz nach COVID-19. Eine Besserung der Residualsymptome tritt bei einer Vielzahl der Patienten ohne spezielle Behandlung in den ersten 12 Wochen nach der Akutinfektion ein.

Nach COVID-19 können Schlaganfälle, epileptische Anfälle, Myelitiden, aber auch peripher-neurologische Erkrankungen wie ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnervenausfälle, Myositiden und Plexopathien auftreten [15,16,17,18]. Auch eine autoimmune Enzephalomyelitis wurde 3 Monate nach COVID-19 beobachtet [19].

Da eine COVID-19-Erkrankung die Voraussetzung für die Entwicklung eines Post-Covid-19 Syndroms ist, stellt die Vermeidung der Infektion den wichtigsten präventiven Faktor dar. Hierzu gehören neben allgemeinen Hygienemaßnahmen insbesondere die Impfung mit einem der verfügbaren Impfstoffe. Aufklärung über das Krankheitsbild, die Langzeit-Risiken und Behandlungsoptionen, Unterstützung bei der Suche nach zusätzlichen psychosozialen Hilfsangeboten beispielsweise für die Wiedereingliederung in den Beruf.

Eine interdisziplinäre Behandlung unter Einbeziehung von internistischer, psychosomatischer und psychiatrischer Expertise ist sinnvoll. Besteht führend belastungsabhängige Dyspnoe, sollte eine pulmologische Vorstellung, bei Herzrhythmusstörungen und Tachykardie eine kardiologische Vorstellung erfolgen. Bei Angststörungen, Panikattacken, Depressionen und funktionellen neurologischen Störungen ist eine psychiatrische bzw. psychosomatische

(Mit-) Behandlung anzustreben. Bisher gibt es keine validen prädiktiven klinischen oder laborchemischen Parameter, die die Prognose eines Post-COVID-19 Syndroms eingrenzen lassen. Ob eine Vakzinierung zu einer Besserung der Post-COVID-19 Symptomatik führt, ist aktuell noch unzureichend untersucht.

Post-COVID-19 assoziierte Symptome, Diagnostik und Therapie im Detail

Kognitive Störungen und Fatigue

Kognitive Defizite, die sowohl im subakuten Stadium als auch im weiteren Verlauf nach COVID-19 häufiger gefunden werden, betreffen planerisches Denken, Konzentration, Gedächtnis- und/oder Sprachleistungen. Dies betrifft Patienten sowohl bei initial leichten als auch schweren COVID-19-Verläufen [20,21]. Dies trifft auch für die Fatigue zu [22]. Fatigue ist eine subjektiv oft stark einschränkende, in Bezug auf die vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessernde subjektive Erschöpfung auf somatischer, kognitiver und/oder psychischer Ebene.

Diagnostik

Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung inklusive des Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Testes erfolgen. Bei Auffälligkeiten im Screening sollte die Untersuchung von Serum und ggf. auch Liquor auf ZNS-Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene, eine zerebrale Bildgebung mittels kranialer Kernspintomographie und eine detaillierte neuropsychologische Diagnostik mit Fokus auf die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache sowie visuell-räumliche Fähigkeiten erfolgen. Eine signifikante Assoziation von neurokognitiven Symptomen und anti-nukleären Antikörpern (ANA) ist Hinweis für eine autoimmune Genese [23].

Zur Einschätzung von Symptomatik und Schweregrad einer Fatigue sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente wie z.B. die Fatigue Skala (FS), die Fatigue Severity Scale (FSS) oder die Fatigue Assessment Scale (FAS) eingesetzt werden. Als mögliche Biomarker sind Mannose-bindendes Lectin und erhöhte Werte für Interleukin 8 beschrieben, kommen aber in der Routine noch nicht zur Anwendung [24].

Therapie

Bei Hinweisen auf eine autoimmune neurologische Manifestation mit Autoantikörpernachweis bei kognitiven Störungen kann eine Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Kortikoiden oder therapeutischer Apherese in Abhängigkeit von Risiko und Nutzen erfolgen. Eine kausale Therapie für die Fatigue ist nicht bekannt. Nicht-medikamentöse Therapieansätze wie Entspannungsverfahren, moderate körperliche und kognitive Belastung angepasst an die individuelle Symptomatik und Unterstützung eines adäquaten Coping-Verhaltens kommen hier zur Anwendung, ggf. unterstützt durch psychotherapeutische oder psychopharmakologische Behandlung.

Kopfschmerzen

Eine Meta-Analyse von Kohorten-Studien gibt an, dass Kopfschmerzen in 44% nach COVID-19 Erkrankung bestehen. Wenn Kopfschmerzen schon während der Akutinfektion berichtet werden, existiert eine erhöhte Prävalenz von anhaltenden Kopfschmerzen im Rahmen eines Post-COVID-19 Syndroms [25].

Diagnostik

Zur Einschätzung von Symptomatik einschließlich des Schweregrads von chronischen Schmerzen sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente (z.B. Brief Pain Inventory) verwendet werden. In Abhängigkeit von der Anamnese und körperlichen Untersuchung kann eine erweiterte Labordiagnostik zum Ausschluss anderer (z.B. rheumatologischer) Ursachen erfolgen.

Therapie

Es ist keine kausale Therapie bekannt. Die Behandlung erfolgt gemäß den existierenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [26].

Hyposmie/Anosmie und Hypgeusie/Ageusie

Eine Einschränkung bzw. ein Verlust des Geruchs und des Geschmacks kann auch noch länger als 6 Monate nach der Akutinfektion anhalten [4].

Diagnostik

Eine Hyposmie/Hypgeusie oder Anosmie/Ageusie sollte über eine Testung (z.B. mit dem SS-16-Item Sniffin-SticksTest bzw. Schmecktestung) objektiviert

werden. Neben einer neurologischen und/oder HNO-ärztliche Vorstellung mit Anamnese (u. a. auch hinsichtlich konkurrierender/alternativer Ursachen) und Untersuchung, kann Labordiagnostik und Endoskopie erwogen werden. Ergänzend kann der Bulbus olfactorius MR-tomographisch untersucht werden [27].

Therapie

Bei länger anhaltenden Riechstörungen kann eine Therapie mit konsequentem, strukturiertem „Riechtraining“ versucht werden [28]. Ziel ist im Bereich der Riechschleimhaut die Regeneration olfaktorischer Rezeptorneurone anzuregen. Klassischerweise werden hierzu Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke eingesetzt [36] Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [29].

Myalgie, Muskelschwäche und Neuropathie

Muskelschmerzen, insbesondere der proximalen Muskulatur und Muskelschwäche werden häufig berichtet und können bis zu 6 Monate nach der Akutinfektion bestehen [3,12].

Diagnostik

Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung ist eine laborchemische Untersuchung des Serums mit Bestimmung von Blutsenkungsgeschwindigkeit, Myoglobin, Creatinkinase und ggf. Myositis Antikörpern und ggf. die liquorologische Untersuchung sinnvoll. Eine elektrophysiologische Untersuchung (NLG und EMG) ist indiziert. Die Diagnostik erfolgt gemäß der existierenden DGN Leitlinie [30, 31, 32].

Therapie

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit der Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik und dann gemäß der DGN Leitlinie [33, 34]. Sollten die erhobenen Befunde allesamt normwertig sein, existiert keine kausale Behandlung. Physiotherapie und moderate körperliche Belastung ist zu empfehlen.

Zusammenfassung

Neurologische Manifestationen treten häufig bei Patienten mit Post-COVID-19 Syndrom auf, vor allem Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen,

Myalgien und Neuropathien. Eine umfassende – ggf. interdisziplinäre – Diagnostik sollte bei Patienten eingeleitet werden, die länger als 3 Monate nach der Akutinfektion noch über residuelle oder neu aufgetretene Symptome klagen. Falls eine Immunbeteiligung nachgewiesen wird, kann eine immunmodulatorische Therapie als individueller Heilversuch begonnen werden. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht, die symptomatische Therapie erfolgt gemäß den Leitlinien der DGN. Eine frühzeitige und parallelisiert eingeleitete psychosomatische Mitbehandlung sollte den Patienten angeboten werden.

Literatur

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
2. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
3. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlke P, Heim B, Limmert V, Sahanic S, Pizzini A, Sonnweber T, Tancevski I, Scherfler C, Zamarian L, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Djamshidian A, Kiechl S, Seppi K, Loeffler-Ragg J, Pfausler B, Helbok R. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021 Mar 7:10.1111/ene.14803. doi: 10.1111/ene.14803. Epub ahead of print. PMID: 33682276; PMCID: PMC8250725.
4. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, Horn C, Vanshylla K, Cristanziano VD, Osebold L, Roventa M, Riaz T, Tschernoster N, Altmueller J, Rose L, Salomon S, Priesner V, Luers JC, Albus C, Rosenkranz S, Gathof B, Fätkenheuer G, Hallek M, Klein F, Suárez I, Lehmann C. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122. Epub 2021 May 18. PMID: 34027514; PMCID: PMC8129613.
5. Boesl F, Audebert H, Endres M, Pruess H, Franke C. A neurological outpatient clinic for patients with Post-COVID-19 syndrome (PCS) -a report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Front Neurol*, accepted for publication 2021 August 11.

6. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.* 2020 Dec 19;10(12):1012. doi: 10.3390/brainsci10121012. PMID: 33352638; PMCID: PMC7766297.
7. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546655.
8. Schweitzer F, Goereci Y, Franke C, Silling S, Bösl F, Maier F, Heger E, Deiman B, Prüss H, Onur OA, Klein F, Fink GR, Di Cristanziano V, Warnke C. Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann Neurol.* 2021 Nov 1. doi: 10.1002/ana.26262. Epub ahead of print. PMID: 34724243.
9. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, Thurow J, Wagner D, Waller C, Niesen WD, Frings L, Urbach H, Prinz M, Weiller C, Schroeter N, Meyer PT. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* 2021 May 7;144(4):1263-1276. doi: 10.1093/brain/awab009. PMID: 33822001; PMCID: PMC8083602.
10. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, Weiller C, Meyer PT, Dressing A, Hosp JA. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med.* 2021 Jul 1;62(7):910-915. doi: 10.2967/jnumed.121.262128. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33789937.
11. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan

- 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
13. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, Gasnier M, Lecoq AL, Meyrignac O, Noel N, Baudry E, Bellin MF, Beurnier A, Choucha W, Corruble E, Dortet L, Hardy-Leger I, Radiguer F, Sportouch S, Verny C, Wyplosz B, Zaidan M, Becquemont L, Montani D, Monnet X. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1525-1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331. PMID: 33729425; PMCID: PMC7970386.
 14. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021 Jul 3;235:102841. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102841. Epub ahead of print. PMID: 34265539; PMCID: PMC8254396.
 15. Carroll E, Neumann H, Agüero-Rosenfeld ME, Lighter J, Czeisler BM, Melmed K, Lewis A. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020 Oct;61(10):e135-e139. doi: 10.1111/epi.16683. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32944946; PMCID: PMC7537028.
 16. Baghbanian SM, Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)-a case report. *Acta Neurol Belg*. 2020 Sep 18:1–2. doi: 10.1007/s13760-020-01497-x. Epub ahead of print. PMID: 32948995; PMCID: PMC7500496.
 17. Zoghi A, Ramezani M, Roozbeh M, Darazam IA, Sahraian MA. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102324. doi: 10.1016/j.msard.2020.102324. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32615528; PMCID: PMC7311915.
 18. Bozzali M, Grassini A, Morana G, Zotta M, Cabras S, Romagnolo A, Artusi CA, Montalenti E, Rizzone MG, Garbossa D, Montanaro E, Cercignani M, Lopiano L. Focal seizures with impaired awareness as long-term neurological complication of COVID-19: a case report. *Neurol Sci*. 2021 Jul;42(7):2619-2623. doi: 10.1007/s10072-021-05233-y. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33864172; PMCID: PMC8051830.

19. Kim JW, Abdullayev N, Neuneier J, Fink GR, Lehmann HC. Post-COVID-19 encephalomyelitis. *Neurol Res Pract.* 2021 Mar 15;3(1):18. doi: 10.1186/s42466-021-00113-4. PMID: 33722301; PMCID: PMC7957276.
20. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, Angelone S, Brugliera L, Tettamanti A, Beretta L, Iannaccone S. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021 Feb 8;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590. PMID: 33556127; PMCID: PMC7870071.
21. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E et al. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol* in Press.
22. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O'Connor L, Leavy D, O'Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Ni Cheallaigh C, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784. PMID: 33166287; PMCID: PMC7652254.
23. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 5:ciab611. doi: 10.1093/cid/ciab611. Epub ahead of print. PMID: 34223884.
24. Kedor C et al. 2021. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany: a first analysis of a prospective observational study. *MedRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>
25. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, García-Azorín D, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia.* 2021 Jun 16:3331024211020404. doi: 10.1177/03331024211020404. Epub ahead of print. PMID: 34134526; PMCID: PMC8212025.

26. <https://dgn.org/leitlinien/II-56-II-therapie-des-episodischen-und-chronischen-kopfschmerzes-vom-spannungstyp/>
27. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol*. 2021 Jan;28(1):28-35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33132007; PMCID: PMC7571972.
28. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. *HNO*. 2019 Apr;67(4):274-281. German. doi: 10.1007/s00106-019-0614-x. PMID: 30725125.
29. Huat C, Philpott CM, Altundag A, Fjaeldstad AW, Frasnelli J, Gane S, Hsieh JW, Holbrook EH, Konstantinidis I, Landis BN, Macchi A, Mueller CA, Negoias S, Pinto JM, Poletti SC, Ramakrishnan VR, Rombaux P, Vodicka J, Welge-Lüessen A, Whitcroft KL, Hummel T. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Jul;11(7):1041-1046. doi: 10.1002/alr.22788. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33728824; PMCID: PMC8251281.
30. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-067-diagnostik-bei-polyneuropathien-2019/>
31. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-051-diagnostik-und-differenzialdiagnose-bei-myalgien-2020/>
32. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-115-diagnostik-von-myopathien-2021/>
33. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-130-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden-2018/>
34. <https://dgn.org/leitlinien/II-69-II-myositissyndrome/>
35. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatethestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>
36. Hüttenbrink KB, et al. Riech- und Schmeckstörungen. S2k-Leitlinie der DGHNOKHC. Stand: 31.10.2016. AWMF online.

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-050.html>. Zugegriffen: 30.06.2020.

9 Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19

Bearbeitet von Thomas Platz, Greifswald

Patientengruppen mit neurologischen Rehabilitationsbedarf nach COVID-19

Die unterschiedlichen o.g. neurologischen Manifestationsformen bei COVID-19 können einzeln oder auch kombiniert auftreten. Für das klinische Management und die Feststellung eines neurologischen (Früh-) Rehabilitationsbedarfs sind aus medizinischen, aber auch pragmatischen Gründen zwei Subgruppen von Long-/Post-COVID-19-Patienten zu unterscheiden, die wegen alltags- und/oder berufsrelevanter Körperfunktionsstörungen der neurologischen rehabilitativen Behandlung bedürfen [1]:

Gruppe A. Patienten mit neurologischen Körperfunktionsstörungen, die – häufiger nach schweren bis kritischen Verläufen - seit der Akutphase fortbestehen und

Gruppe B. Patienten, die nach primär milden und moderaten Verläufen ggf. auch erst zu einem späteren Zeitpunkt unter neurologischen Körperfunktionsstörungen leiden, die die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben relevant einschränken.

Long-COVID-19 im Zusammenhang der hier gemachten Empfehlungen meint Manifestationen, die jenseits der ersten 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn einer COVID-19 bestehen, Post-COVID-19 in einem Zeitraum jenseits der ersten 12 Wochen [1, 2, 3].

Bei Gruppe A bestehen im Rahmen schwerer und kritischer Verläufe einer COVID-19 interindividuell unterschiedliche Kombinationen aus Lähmungen, kognitiven und emotionalen Störungen teilweise über lange Zeit fort und bedürfen der neurologischen (Früh-)Rehabilitation, sowohl primär postakut [4, 5], teilweise mit Beatmungsentwöhnungsbedarf [6], als auch ggf. (erneut) im weiteren Verlauf bei Persistenz von Funktionsstörungen, die sich durch die poststationär anschließende ambulante Behandlung nicht ausreichend

verbessern lassen. Die Zustände ähneln einerseits anderen intensivpflichtiger Erkrankungen mit konsekutivem „Post Intensive Care Syndrome, PICS“; zudem können in Zusammenhang mit COVID-19 wie o.g. verschiedene weitere spezifische Erkrankungen wie Schlaganfälle, Enzephalopathien, Enzephalomyelitiden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnerven-Neuritiden, Myositiden und Plexopathien auftreten, die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

Patienten der Gruppe B charakterisiert, dass der initiale COVID-19-Verlauf nicht schwer oder kritisch war und dennoch im Weiteren trotz gutem Überwinden der primären Infektion ggf. über viele Monate persistierend alltags- und berufsrelevante neurologische Defizite fortbestehen. In prospektiven Beobachtungsstudien fanden sich drei bzw. sechs Monate nach Infektion gehäuft als neurologische Funktionsstörungen neben einer Hyposmie oder Anosmie eine geminderte psychophysische Belastbarkeit, periphere Lähmungen (CIP/CIM), kognitive Defizite und/oder Kopfschmerzen bzw. Muskelschmerzen, nicht selten auch begleitet von psychischen Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörung) [7, 8].

Auf eine ausführliche erneute Darstellung der Literatur kann an dieser Stelle verzichtet werden; diese ist oben bzw. in der S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation (Version 2; Stand 01.11.2021) wiedergegeben [1]. Wichtig zu beachten ist, dass alle (Long-/Post-)COVID-19-Betroffenen mit sensorischen, sensomotorischen, kognitiven und/oder emotionalen Veränderungen einer adäquaten neurologischen Evaluation und bei Bedarf einer neurorehabilitativen Versorgung zugeführt werden sollen.

Der Behandlungsbedarf soll früh im Zuge der Beendigung der primären Akutbehandlung für die die postakute neurologische (Früh-)Rehabilitation erfolgen, sowie auch im Verlauf (z.B. nach 3 – 6 Monaten), um einerseits eine neurorehabilitativ behandlungsbedürftige Persistenz von neurologischen Manifestationen einer COVID-19 festzustellen oder auch erstmals einen neurorehabilitativen Behandlungsbedarf bei Post-COVID-19 mit neurologischen Funktionsstörung nach primär nicht schwerem Verlauf.

Empfehlungen für Patienten mit neurologischem Rehabilitationsbedarf nach COVID-19

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung soll eine

neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein.

- Zur Behandlung von neurologischen Post-/Long-COVID bedingter Einschränkungen leichter Ausprägung sollen nach der fachärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und Aktivitätslimitierungen und resultierende Teilhabeinschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegen zu wirken.
- Eine teilstationäre (ganztägig ambulante) oder stationäre Neurorehabilitation sollte für Post-COVID-19-Betroffene verordnet werden, wenn nach COVID-19 krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende neurologisch bedingte Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft bestehen oder drohen, die der multimodalen fachärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen.

Literatur

1. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-008.html>
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
3. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
4. Pincherle A, Jöhr J, Pancini L, Leocani L, Dalla Vecchia L, Ryvlin P, Schiff ND, Diserens K. Intensive Care Admission and Early Neuro-Rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front. Neurol.* 2020. 11:880. doi: 10.3389/fneur.2020.00880
5. Piquet V, Luczak C, Seiler F, et al. Do Patients With COVID-19 Benefit from Rehabilitation? Functional Outcomes of the First 100 Patients in a COVID-19 Rehabilitation Unit. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021 Jun;102(6):1067-1074. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.01.069.
6. Hassenpflug MS, Jun D, Nelson DR, Dolinay T. Post-COVID recovery: characteristics of chronically critically ill patients admitted to a long-

term acute care hospital. *F1000Res.* 2020 Oct 15. 9:1241. doi: 10.12688/f1000research.26989.2.

7. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv* 2021.02.06.21249256. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>
8. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlkecht P, Heim B, Limmert V, Sahanic S, Pizzini A, Sonnweber T, Tancevski I, Scherfler C, Zamarian L, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Djamshidian A, Kiechl S, Seppi K, Loeffler-Ragg J, Pfausler B, Helbok R. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021 Mar 7. doi: 10.1111/ene.14803. Epub ahead of print.

10 Covid-19 Impfungen

Bearbeitet von Jörg B. Schulz, Aachen

Zu den Covid-19 Impfungen lassen sich folgende 5 Aussagen treffen:

1. mRNA- und Vektorimpfstoffe gewähren einen hohen Schutz gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2. Eine Impfung ist ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren, einschließlich Schwangerer und Stillender, erfolgen. Dabei sind die aktuellen Empfehlungen der STIKO zu beachten.
2. Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit anti-CD-20-Antikörpern oder unter einer Therapie mit S1P-Modulatoren sollten bereits 4 Wochen und über 60-Jährige und Risikopatienten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.
3. Abgesehen von möglichen unspezifischen Impfreaktionen in den ersten beiden Tagen gelten Covid-19 Impfungen als nebenwirkungsarm.
4. Nach Vektorimpfstoffen wurden gehäuft Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) beobachtet. Die Gefahr ist etwa um das 10-fache im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen erhöht, aber deutlich niedriger als das Auftreten einer Thrombose im Rahmen einer Covid-19 Erkrankung.
5. Es handelt sich um eine Vakzin-induzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT). Leitbild sind starke Kopfschmerzen, eine reduzierte Thrombozytenzahl, erhöhte D-Dimere, Plättchenfaktor 4 Antikörper und ein positiver VITT Funktionstest. Therapie der Wahl ist die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation.

Indikationen

Das wirksamste Mittel, die Covid-19 Pandemie einzudämmen und zu bekämpfen, ist die Impfung gegen SARS-CoV-2. Zum jetzigen Zeitpunkt (8/2021) sind in Deutschland und der EU 4 Impfstoffe zugelassen: zwei basierend auf mRNA-Technologie, Comirnaty® von BioNTech [1] und Spikevax® von Moderna Biotech [2] und zwei basierend auf Adenovirus-Vektor-Technologie, Vaxzevria von AstraZeneca [3,4], und COVID-19 Vaccine Janssen von Janssen-Cilag/Johnson&Johnson [5]. In den Zulassungsstudien führten alle Impfstoffe zu einem hohen Impferfolg in den getesteten

Altersgruppen mit Antikörpernachweis und im Vergleich zu Placebo-behandelten Probanden einem Schutz von z.T. über 90% vor einer Covid-19 Infektion.

Auch gegen SARS-CoV-2-Varianten ist ein Schutz gegeben, bei manchen Varianten, z.B. der ansteckenderen sog. Delta Variante (B.1.617.2), die in Deutschland Ende August 2021 einen Anteil von 99.3% ausmacht, bedarf es dafür aber möglicherweise höherer Impftiter [6]. Impfdurchbrüche werden unter den neuen Varianten beobachtet, die Erkrankungsverläufe scheinen aber milder zu sein. In einer vergleichenden Real World Studie wurde die Effektivität der Impfungen untersucht. Die Effektivität betrug bei den mRNA Impfstoffen nach vollständiger Immunisierung 89-91% hinsichtlich der Aufnahme auf eine Intensivstation, Vorstellung in einer Notaufnahme oder dringlicher stationärer Behandlungsindikation [7]. Bei über 85-Jährigen wurde eine Effektivität von 83% erreicht. Im Vergleich hierzu betrug die Effektivität von Vaxzevria 68-73% über alle Altersgruppen.

Stand Dezember 2021 ist laut Ständiger Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) die SARS-CoV-2-Impfung ab einem Alter von 5 Jahren möglich und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen. Ab einem Alter von 5 Jahren stehen die beiden mRNA Impfstoffe zur Verfügung. Für die über 18-Jährigen zusätzlich die beiden Vektor-Impfstoffe. Bei den beiden mRNA Impfstoffen und Vaxzevria sind jeweils 2 Impfdosen notwendig, das COVID-19 Vaccine Janssen ist als einmalige Impfung zugelassen. Hier gibt es inzwischen aber auch die STIKO-Empfehlung einer zweiten Impfdosis. Frauen im gebärfähigen Alter wird dringend zu einer Impfung geraten; inzwischen wird auch Schwangeren (ab dem 2. Trimenon) und Stillenden zur Impfung mit einem mRNA Impfstoff geraten [8].

Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz sollen laut STIKO eine Impfserie bestehend aus 2 Impfdosen eines mRNA Impfstoffs erhalten. Personen, die zur ersten Impfung einen vektorbasierten Impfstoff (Vaxzevria oder COVID-19 Vaccine Janssen) erhalten haben, sollen als weitere Impfdosis einen mRNA-Impfstoff im Abstand von mindestens 4 Wochen erhalten (STIKO) [9]. Ferner soll allen Personen mit einer Immundefizienz 6 Monate nach einer Grundimmunisierung die zusätzliche Impfdosis eines mRNA-Impfstoffes angeboten werden [8]. Bei schwer immundefizienten Patienten, das schließt Patienten unter einer Kortikoidstoßtherapie, einer Therapie mit Methotrexat (> 20 mg/Woche), Azathioprin (> 3 mg/kg KG/Tag),

Cyclophosphamid oder einer B-Zell-depletierenden Therapie mit anti-CD-20-Antikörpern (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab) sowie unter einer Therapie mit einem S1P-Modulator (Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Ozanimod) ein, sollte eine dritte Impfdosis bereits 4 Wochen nach der zweiten Impfdosis zur Optimierung der primären Impfserie gegeben werden [8]. Bei organtransplantierten Patienten, unter Hämodialyse und bei immunsuppressiv-behandelten Patienten wurde durch eine dritte Impfung die Rate der Antikörper-positiven Patienten von 40% auf 60% gesteigert [10,11].

Eine serologische Antikörpertestung wird nicht grundsätzlich empfohlen, kann aber bei Patienten mit schwerer Immundefizienz erwogen werden. Tatsächlich wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose, die mit den B-Zell-depletierenden anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ocrelizumab oder Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Analogon (Fingolimod) behandelt wurden, eine niedrige bzw. fehlende humorale Immunantwort beobachtet [9,12,13]. Daher ist eine Impfung, wenn möglich, 6 Wochen vor Einleitung einer immunmodulierenden Therapie zu empfehlen. Die Impfantwort ist besser mit zunehmendem Abstand zur Therapie mit anti-CD20-Antikörpern.

Nebenwirkungen

Der Wirksamkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 sind potentielle, auch neurologische Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Wie auch bei anderen Impfungen wird über ein gehäuftes Auftreten von Guillain-Barré Syndromen (GBS), Plexopathien, Hirnnervenläsionen (u.a. ein- bzw. beidseitige Fazialisparesen), Enzephalomyelitiden, Myositiden und Anaphylaxien berichtet [14]. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Myokarditis oder Perikarditis kommen. In der Regel ist es aus methodischen Gründen schwierig, eine Impf-Assoziation zu belegen, da die genannten Nebenwirkungen auch spontan auftreten.

Aufgrund eines nachgewiesenen neuen immunologischen Mechanismus konnte jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem Vektor-Impfstoff (Vaxzevria, Covid-19-Impfstoff Janssen) und der Auslösung einer Vakzin-induzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit Sinus- und/oder Hirnvenenthrombose (SVHT) nachgewiesen werden [15,16]. Verantwortlich ist die Aktivierung von Thrombozyten durch induzierte Plättchenfaktor 4 (PF4)-Antikörper-Bildung mit nachfolgender Thrombozytopenie. Zur Diagnose führen für eine SHVT

typische klinische Symptome 2 bis 30 Tage nach Impfung, erhöhte D-Dimere, der CT- oder MR-angiographische Nachweis einer SHVT, der Nachweis einer Thrombozytopenie, positive PF4-Antikörper und ein pathologischer VITT-Thrombozytenfunktionstest [17].

Bis zum 31.08.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 101.877.124 Impfungen durchgeführt, davon 76.982.568 Impfungen mit Comirnaty (BioNTech), 9.396.381 Impfungen mit Spikevax (Moderna), 12.645.915 Impfungen mit Vaxzevria (AstraZeneca) und 2.852.260 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff von Janssen (https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=6Bis). Zu diesem Zeitpunkt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut für Vaxzevria insgesamt 174 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet. Dabei handelte es sich um 103 Frauen und 70 Männer. 169 Fälle bezogen sich auf die erste Impfdosis. Bezogen auf die erste Impfung betrug die Melderate 1,83 auf 100.000 Impfdosen. Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen wurden 13 Fälle gemeldet, davon drei Frauen und neun Männer.

Eine Befragung aller Kliniken für Neurologie in Deutschland identifizierte bis Mitte April 2021 45 Fälle von SHVT nach COVID-19 Impfung [17]. Von den SHVT-Patienten waren 35 (77,8 %) weiblich, und 36 (80,0 %) waren unter 60 Jahre alt. Dreiundfünfzig Ereignisse wurden nach der Impfung mit Vaxzevria (85,5 %), 9 nach der Comirnaty-Impfung (14,5 %) und keines nach der Spikevax-Impfung beobachtet. Nach 7.126.434 ersten Impfstoffdosen betrug die Inzidenzrate von SHVT innerhalb eines Monats nach Verabreichung der ersten Dosis 0,55 (95% CI, 0,38-0,78) pro 100.000 Personenmonate (was einem Risiko für CVT innerhalb der ersten 31 Tage von 0,55 pro 100.000 Personen entspricht) für alle Impfstoffe und 1,52 (1,00-2,21) für Vaxzevria (nach 2.320.535 Vaxzevria-Erstdosen). Das bereinigte Inzidenzratenverhältnis betrug 9,68 (3,46-34,98) für Vaxzevria im Vergleich zu mRNA-basierten Impfstoffen und 3,14 (1,22-10,65) für Frauen im Vergleich zu Nicht-Frauen. Bei 26/45 Patienten mit SHVT (57,8%) wurde eine vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) als hochwahrscheinlich eingestuft. Eine signifikant unterschiedliche Altersabhängigkeit bestand nicht, eine VITT trat auch bei Geimpften über 60 Jahren auf.

Diese erhöhte Thrombose-Rate muss jedoch in Relation gesetzt werden zu spontanen SHVT und zu SHVT im Verlauf einer Covid-19 Erkrankung. Spontane

SHVT traten in den USA im Jahr 2018 in einer Häufigkeit von 2,4 pro 1 Million auf [18]. Das geschätzte Risiko einer impfinduzierten SHVT liegt zwischen 1:150.000 und 1:470.000 [19]. Das Risiko einer SHVT bei einer COVID-19 Erkrankung wird bei 537,913 betroffenen Patienten mit 1:25.000 angegeben [20] und das Risiko nach COVID-19-Impfung mit Vektorimpfstoffen mit 1:250.000. Das Risiko, im Verlauf einer COVID-19 Erkrankung eine SHVT zu erleiden ist also 10x höher als nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff. Nach einer Influenzaimpfung besteht kein erhöhtes Risiko [20].

Eine VITT-induzierte SHVT wird nach Vaxzevria (und vermutlich auch COVID-19 Vaccine Janssen)-Impfung durch eine entzündliche Reaktion und Immunstimulation mit Antikörperbildung gegen Plättchenantigene (PF4) hervorgerufen. Diese Antikörper induzieren dann unabhängig von Heparin über den FC-Rezeptor eine Thrombozytenaktivierung in Analogie zur, aber nicht identisch mit der heparininduzierten Thrombozytopenie. Alle Patienten, die positiv auf Antikörper gegen PF4 testeten, waren positiv im Thrombozyten-Aktivierungs-Assay in der Anwesenheit von PF4 und unabhängig von Heparin. Die Thrombozytenaktivierung wurde gehemmt durch Heparin, Fc-Rezeptor-blockierende monoklonale Antikörper und Immunglobuline [15].

Das klinische Bild einer SVHT nach Covid-19 Impfung unterscheidet sich nicht von dem einer spontanen SHVT. Leitsymptom sind zunehmende Kopfschmerzen - typischerweise innerhalb der ersten 14 Tage, maximal 31 Tage nach Impfung, gefolgt von fokalen neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Bei der Hälfte der Patienten kommt es im Rahmen der SVHT zu intrazerebralen Blutungen.

Bei zunehmenden Kopfschmerzen nach Gabe eines Vektorimpfstoffes sollte nach einer neurologischen Untersuchung zunächst die absolute Thrombozytenzahl untersucht werden. Wenn eine Thrombozytopenie vorliegt, muss unmittelbar ein CT mit CT-Angiografie oder ein MRT mit MR-Venographie zum Ausschluss einer Sinusvenenthrombose durchgeführt werden. Parallel dazu müssen die entsprechenden Laboruntersuchungen veranlasst werden: Gerinnungstests mit Quick, PTT, Fibrinogen und D-Dimeren, und gezielt die Bestimmung von Antikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) mittels ELISA und möglichst auch mit einem funktionellen Plättchenaktivierungstest, der die höchste Spezifität für eine VITT hat.

Bis zum Ausschluss einer VITT sollte auf eine Antikoagulation mit Heparinen verzichtet und auf alternative, HIT-kompatible Präparate ausgewichen werden [21]. Hier kommen Argatroban, Bivalirudin, Fondaparinux oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) in Betracht. Bei Patienten mit gesicherter VITT-SVHT kann der prothrombotische Pathomechanismus sehr wahrscheinlich durch die Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg), z.B. in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, oder 0,4 g/kg pro Tag für 5 Tage unterbrochen werden [22,23]. Wenn Antikoagulation und IVIg-Gabe rechtzeitig erfolgen, können die thrombotischen Komplikationen sogar verhindert werden. In einer kleinen Fallserie wurde über 11 Patienten berichtet, die sich 5 bis 18 Tage nach der Vaxzevria-Impfung mit starken Kopfschmerzen vorstellten, ohne dass bis dahin eine radiologisch nachweisbare SHVT vorlag. Alle Patienten wiesen aber eine Thrombozytopenie, hohe D-Dimer-Werte und hohe Werte von Anti-PF4-Heparin-IgG-Antikörpern auf. Wenn die Behandlung mit Immunglobulinen und/oder Antikoagulation innerhalb der ersten Kopfschmerzstage eingeleitet wurde, konnten das Auftreten von SHVT assoziierten Komplikationen und eine bleibende neurologische Beeinträchtigung verhindert werden [24].

Vermutlich treten aber nicht nur VITT-assoziierte SHVT, sondern auch primäre intrazerebrale Blutungen und embolische Ischämien auf [17].

Ein Kausalzusammenhang zwischen einem Guillain-Barré-Syndrom und einer Covid-19 Impfung wurde mehrfach vermutet, aber auch hier müssen die Hintergrundinzidenzen von ca. 1,70-1,84:100.000 pro Jahr berücksichtigt werden [25], d.h. in Deutschland treten jährlich 1.500 Fälle auf. Meistens wurden für Covid-19-assoziierte Guillain-Barré-Syndrome nur Fallserien beschrieben. Eine Auswertung des Paul-Ehrlich-Instituts ergibt kein Risikosignal für die mRNA Impfstoffe, die Meldung nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff betrug 1 Meldung auf 100.000 bzw. 133.000 Impfdosen [26]. Basierend auf einer Beobachtungsstudie nach Marktzulassung von COVID-19 Vaccine Janssen wurden von Februar bis Juli 2021 Nebenwirkungen erfasst und mit Hintergrundinzidenzen verglichen. Es wurde über 1 Fall pro 100.000 Impfdosen berichtet. Daraus resultiert eine leicht erhöhte Inzidenz von ca. 8,36 Guillain-Barré-Fällen pro 100.000 Personenjahre nach Impfung vs. 2 Fällen pro 100.000 Personenjahre als Hintergrundinzidenz [27].

Möglicherweise ist bei jungen Männern die Inzidenz für eine Myokarditis/Perikarditis nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff erhöht. Die

Manifestation erfolgte in 20% nach der ersten und in 80% nach der zweiten Impfung [26].

Literatur

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New Engl J Med* 2020;383(27):2603–2615.
2. Baden LR, Sahly HME, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New Engl J Med* 2020;384(5):403–416.
3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99–111.
4. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396(10267):1979–1993.
5. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New Engl J Med* 2021;384(23):2187–2201.
6. Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* 2021;397(10292):2331–2333.
7. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New Engl J Med* 2021;385(4):320–329.
8. STIKO. Beschluss der STIKO zur 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2021;39:3–10.
9. Kling K, Vygen-Bonnet S, Burchard G-D, et al. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2021;39:11–41.
10. Frantzen L, Thibeaut S, Moussi-Frances J, et al. COVID-19 Vaccination in Haemodialysis Patients: Good things come in threes... *Nephrol Dial Transpl* 2021;36(10):gfab224-.
11. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New Engl J Med* 2021;385(7):661–662.

12. Sabatino JJ, Mittl K, Rowles W, et al. Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapies on SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity. *Medrxiv* 2021;2021.09.10.21262933.
13. Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 2021;1–12.
14. Diener HC, Berlit P, Gerloff C, et al. Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19 Impfung. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 2021;im Druck
15. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New Engl J Med* 2021;384(22):2092–2101.
16. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New Engl J Med* 2021;384(22):2124–2130.
17. Schulz JB, Berlit P, Diener H, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021;90(4):627–639.
18. Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the US Population, after Adenovirus-based SARS-CoV-2 Vaccination, and After COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(4):408–411.
19. Siegler JE, Klein P, Yaghi S, et al. Cerebral Vein Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke* 2021;52(9):3045–3053.
20. Taquet M, Husain M, Geddes JR, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *Eclinicalmedicine* 2021;39:101061.
21. Ferro JM, Sousa DA de, Coutinho JM, Martinelli I. European stroke organization interim expert opinion on cerebral venous thrombosis occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *European Stroke J* 2021;239698732110308.
22. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, et al. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol* 2021;1–3.
23. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2021;385(8):720–728.

24. Salih F, Schönborn L, Kohler S, et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *New Engl J Med* 2021;
25. Levison LS, Thomsen RW, Christensen DH, et al. Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. *Clin Epidemiology* 2019;11:275–283.
26. Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.08.2021 [Internet]. 2021;[cited 2021 Sep 30] Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-31-08-21.pdf?__blob=publicationFile&v=6
27. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, et al. Association of Receipt of the Ad26.COVS COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *Jama* 2021;326(16)

11 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie und wurde von den Autoren unentgeltlich erstellt.

12 Methodisches Vorgehen

Die Leitung des Projekts erfolgte durch den Koordinator bei der DGN (Peter Berlit, Berlin). Die Themen der einzelnen Kapitel zu bestimmten neurologischen Krankheitsgruppen wurden von Autoren(teams), basierend auf der aktuellen Datenlage, bearbeitet und anschließend in einer erneuten Delphi-Runde im November/Dezember 2021 von der Leitliniengruppe abgestimmt.

Die Kernaussagen wurden nach den Richtlinien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence bewertet und daraus wurde eine Empfehlungsstärke abgeleitet.

Eine starke Empfehlung entspricht in der Formulierung einem „soll“, eine Empfehlung einem „sollte“ und eine offene Empfehlung einem „kann“.

Interdisziplinarität wurde aus zeitlichen Gründen durch ein Review in der COVID-19-Task Force der AWMF hergestellt (<https://www.awmf.org/die-awmf/awmf-aktuell/aktuelle-leitlinien-und-informationen-zu-covid-19/covid-19-leitlinien.html>). Aus den eingegangenen, zustimmenden Kommentaren (DIVI, DGNR) ergaben sich keine Änderungen. Patientenorganisationen wurden aus zeitlichen Gründen nicht beteiligt.

Review Version 3: Aus den eingegangenen Kommentaren ergaben sich folgende Änderungen: Ergänzung durch Punkt 9 „Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19“.

Diese Leitlinie wird unterstützt von:

- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM)

Die Leitlinie ist von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

13 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Prof. Dr. med. Peter Berlit, dessen Interessen wurden von Frau Dr. Monika Nothacker, AWMF, bewertet. Die Fremdbewertung der Interessen in der Gesamtschau erfolgte ebenfalls durch Frau Dr. Nothacker.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

Ergebnisse Version 3

Die Interessenerklärungen wurden von den beteiligten Autoren als gültig bestätigt bzw. ergänzt, es ergaben sich keine Änderungen bei der Bewertung.

Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, weshalb hier keine Konsequenzen, z. B. Enthaltungen, erfolgten. Das Drug-Repurposing spielt bei keinem der LL-Mitglieder eine Rolle. Es werden keinerlei Therapieempfehlungen abgegeben.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten. Diese besagt, dass mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

Impressum

© 2021 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (DGN-Präsident)
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)
Prof. Dr. med. Christian Weimar
Prof. Dr. med. Michael Weller
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org