

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Neurologische Manifestationen bei COVID-19

Entwicklungsstufe: S2k

Koordination: Prof. Dr. Peter Berlit, Berlin

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie (DGN)**

**unter Mitwirkung der am Konsensusprozess beteiligten
Fachgesellschaften**

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/Ärztinnen 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 Ärztinnen/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 der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 4.0

Erstveröffentlichung: 18.08.2020

Vollständig überarbeitet: 15.01.2024

Gültig bis: 14.01.2029

Kapitel: Verschiedenes

Zitierhinweis

Berlit P. et al., Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S2k-Leitlinie, 2024, 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

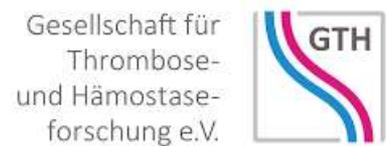
Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.



Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordinator

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

Autorinnen/Autoren

- Prof. Dr. med. Julian Bösel, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg, 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
- Priv.-Doz. Dr. med. Marc Pawlitzki, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Prof. Dr. med. Thomas Platz, Institut für Neurorehabilitation und Evidenzbasierung, BDH-Klinik Greifswald, und AG Neurorehabilitation der Universitätsmedizin 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, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum und Goethe-Universität Frankfurt, DGfE
- 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

Mandatstragende/beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Mandatstragende	Ort	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. med. Julian Bösel	Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg	Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
Prof. Dr. med. Michael Dreher	Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
Dr. med. Christiana Franke	Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Charité–Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Thomas Hummel	Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken, Universitäts-HNO-Klinik Dresden	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)
PD Dr. med. Mathias Kochanek	Klinik I für Innere Medizin Universitätsklinik Köln	Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin (DGIIN)
Prof. Dr. med. Rainer Kollmar	Klinik für Neurologie und Neurointensivmedizin Klinikum Darmstadt	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) e. V.
Prof. Dr. med. Wolfgang Korte	Zentrum für Laboratoriumsmedizin St. Gallen, Schweiz	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)
Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann	Abteilung III: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie Universitätsklinikum Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Prof. Dr. med. Sven G. Meuth	Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Thomas Platz	Institut für Neurorehabilitation und Evidenzbasierung, BDH-Klinik Greifswald, und AG	Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)

Mandatstragende	Ort	Fachgesellschaft/ Organisation
	Neurorehabilitation der Universitätsmedizin Greifswald	
PD Dr. Dr. med. Björn Schott	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Prof. Dr. med. Götz Thomalla	Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Felix Rosenow	Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein- Main, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum und Goethe- Universität Frankfurt	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Einleitung

Die Infektion mit dem Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) führt zu einem Krankheitsbild, welches als COVID-19 (**CO**rona **V**irus **D**isease-**2019**) bezeichnet wird und erstmalig in der Region Hubei in China beschrieben wurde.

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.

Im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion wird das vermehrte Auftreten von neurologischen Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Enzephalopathien und Enzephalitiden, ischämischen Schlaganfällen und intrazerebralen Blutungen sowie neuromuskulären Erkrankungen beschrieben.

Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, postexertionelle Malaise, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Betroffenen auch noch

mehr als drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion beschrieben. Bei dieser Post-COVID-Symptomatik 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 immuntrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit zerebraler Sinus- und Hirnvenenthrombose.

Die Infektion wurde durch die WHO am 11.03.2020 zur Pandemie erklärt. Die SARS-CoV-2-Pandemie hatte Auswirkungen auf alle Bereiche der Medizin. Sie betraf direkt und indirekt auch die Versorgung neurologischer Erkrankungen. Zahlreiche Berichte zeigten eine Verschlechterung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen während der Pandemie. Auswirkungen auf die Versorgung entstanden direkt und indirekt durch Umverteilung von Ressourcen zugunsten von SARS-CoV-2-Patienten/-Patientinnen und Schutzmaßnahmen für die Betroffenen und das versorgende Personal. Sie betrafen das Handeln der Laien (z. B. Angst vor Ansteckung im Krankenhaus), den Transport ins Krankenhaus und die intrahospitale Notfallversorgung bis hin zur Rehabilitation. Im April 2023 wurde aufgrund der Impfungen und der Durchseuchung der Bevölkerung die Corona-Pandemie offiziell für beendet erklärt.

Zielorientierung der Leitlinie

Diese S2k-Leitlinie spricht Handlungsempfehlungen für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich neurologischer Manifestationen, von neurologisch Erkrankten mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion, von Betroffenen mit neurologischer Long- bzw. Post-COVID-Symptomatik und für den Umgang mit möglichen neurologischen Impfkomplicationen der SARS-CoV-2-Impfungen aus. Dabei soll diese Leitlinie in der Praxis und Klinik einfach anwendbar sein.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2, COVID-19, Long-COVID-Symptomatik, Post-COVID-Symptomatik, SARS-CoV-2-Impfung, Anosmie, Hyposmie, Parosmie, Phantosmie, Ageusie, Hypogeusie, Epidemiologie, Enzephalopathie, Zytokinsturm, Enzephalitis, epileptische Anfälle, Anfallsrezidiv, Arzneimittelinteraktionen, Fatigue, Kognition, 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, Fatigue, ME/CFS

Was gibt es Neues?

- Im April 2023 wurde aufgrund der Impfungen und der Durchseuchung der Bevölkerung die Corona-Pandemie offiziell für beendet erklärt.
- 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 Post-COVID 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 einer Immuntherapie sinnvoll und sicher, wobei die Impfantwort insbesondere unter breit wirksamen Immunsuppressiva sowie B-Zell-depletierenden Therapien und S1P-Modulatoren verringert sein kann.
- In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen COVID-19 werden verschiedene neuromuskuläre Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Plexopathien, Polyneuritiden und Myopathien beschrieben, wobei bisher ein wahrscheinlicher Zusammenhang ausschließlich zwischen Vektor-basierten Impfstoffen und dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) in großen Kohortenstudien nachgewiesen wurde.

- Nach der SARS-CoV-2-Impfung mit Vektorimpfstoffen kann es zu einer Vakzin-induzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit Hirnvenen- und Sinusthrombosen kommen.

Neuroimmunologische Manifestationen

- 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 bei COVID-19 ergaben.
- Ein höheres Alter, ein hoher Grad der Behinderung sowie Übergewicht scheinen prognostisch ungünstig für den COVID-19-Verlauf bei MS-Patienten und -Patientinnen zu sein.

Enzephalopathie

- Enzephalopathien zeigen eine klare Assoziation mit höherer Morbidität und Mortalität im Vergleich zu COVID-19-Betroffenen ohne diese neurologische Manifestation.
- Eine belastbare Grundlage für spezifische Therapiemaßnahmen, insbesondere immunmodulatorische Ansätze, existiert nicht.

Enzephalitis

- Eine akute Enzephalitis kann differenzialdiagnostisch Ausdruck einer Autoimmunenzephalitis sein, aber auch para- oder postinfektiös infolge einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten.
- Eine Virusenzephalitis 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. Die Inzidenz liegt bei bis zu 2 %. Das Risiko ist insbesondere in den ersten Wochen nach der Infektion erhöht.
- Patienten/Patientinnen mit typischem kardiovaskulärem 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/-Patientinnen ohne relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil mit einer Häufung großer Gefäßverschlüsse.

- Eine Assoziation zwischen COVID-19 und Schlaganfall kann über eine inflammatorisch und immunologisch vermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems, aber auch über vaskuläre Komplikationen als Ausdruck schwerer sonstiger Organschäden vermittelt sein.
- Patienten/Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese haben ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung.
- Bei der Vakzin-induzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) treten prädominant Hirnvenen- und Sinusthrombosen als seltene Komplikation der SARS-CoV-2-Impfung mit Vektorimpfstoffen auf.

Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen

- Das Neuauftreten von akut symptomatischen Anfällen oder einer Epilepsie während bzw. nach einer SARS-CoV-2-Infektion ist möglich, aber selten.
- In den ersten 6 Monaten nach einer COVID-19 Infektion treten signifikant häufiger als nach einer Influenza Infektion erstmals unprovoked epileptische Anfälle auf, insbesondere bei Patienten im Alter von ≤ 16 Jahren und ambulant behandelten Patienten.
- Die Mortalität von Patienten mit Epilepsie, die an einer COVID-19 Infektion erkranken, ist nicht erhöht.

Neuromuskuläre Erkrankungen

- Eine präexistente neuromuskuläre Erkrankung ist kein grundsätzlicher Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unter einer SARS-CoV-2-Infektion. Die Verschlechterung einer Myasthenia gravis bei SarsCoV2-Infektion ist möglich.
- In zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen COVID-19 werden verschiedene neuromuskuläre Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, GBS, Plexopathien, Polyneuritiden, Myositiden und Rhabdomyolysen beschrieben.

- Bei bei einem schweren intensivmedizinischen Verlauf der COVID-19-Infektion kann es zu einer Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) und Critical-Illness-Myopathie (CIM) kommen.
- Das GBS in zeitlichem Zusammenhang mit SarsCoV2-Infektion oder -Impfung spricht in der Regel auf die Standardtherapie mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmaaustauschverfahren an.

Störungen der Chemosensorik: Anosmie, Ageusie

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

Neurologische Intensivmedizin

- Die häufigsten neurologischen Manifestationen des Intensivpatienten/der Intensivpatientin sind Enzephalopathien, Koma, Neuromyopathien und Schlaganfälle.
- Intrazerebrale Blutungen scheinen mit COVID-19-assoziiertes Endothelitis, therapeutischer Antikoagulation und ECMO assoziiert zu sein.

Neurologische Manifestationen Post-COVID

- Die Definition von Long-COVID oder Post-COVID erfolgt anhand zeitlicher Kriterien; Beschwerden treten unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion auf.
- Unterschieden werden müssen Symptome, deren Auftreten gehäuft nach SARS-CoV-2-Infektion beschrieben wird, von bekannten neurologischen Krankheitsbildern, die nach COVID-19 auftreten können.
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patientinnen/Patienten auch noch drei Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion beschrieben. Eine umfassende Diagnostik ist anzustreben.
- Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind bislang noch unbekannt. Diskutiert werden psychosoziale Faktoren, metabolische

Veränderungen, eine postinfektiös fortbestehende Entzündung oder Koagulopathie sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen.

- Es existiert aktuell keine kausale Therapie. Bei laborchemischen Hinweisen auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus kann (möglichst in kontrollierten Studien) immunmodulatorisch behandelt werden.
- Die COVID-19-Impfungen schützen auch vor Post-COVID-Beschwerden
- Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die Post-COVID auftreten können, sind eine interdisziplinäre Behandlung und weitere Versorgung des Patienten/der Patientin anzustreben.

Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19-Erkrankung

- Die Diagnose COVID-19-bedingter kognitiver Störungen bedarf der Absicherung der stattgehabten SARS-CoV-2-Infektion und einer psychometrischen Objektivierung kognitiver Leistungseinbußen. Davon abzugrenzen sind subjektive kognitive Beschwerden ohne objektivierbare kognitive Leistungsminderungen, wie sie häufiger bei Personen mit emotionalen Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörungen) beklagt werden.
- Ambulant können bei COVID-19-bedingter Fatigue-Symptomatik oftmals durch Trainingsbehandlung sowie durch kognitive Verhaltenstherapie zur Modifikation Fatigue-begünstigender Faktoren gute Funktions- und Teilhabeverbesserungen erreicht werden. Post-Covid-Betroffenen mit einer ausgeprägten belastungsinduzierten Symptomverschlimmerung (postexertionelle Malaise, PEM) bedürfen einer Betreuung, die darauf ausgerichtet ist, die Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und einem Alltag- und Teilhabe-förderndem Selbstmanagement zu schulen.

COVID-19-Impfungen

- Abgesehen von möglichen unspezifischen Impfreaktionen in den ersten beiden Tagen gelten COVID-19-Impfungen als nebenwirkungsarm.
- Die 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/Patientinnen 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/-patientinnen 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, zu Fazialispareesen oder einem GBS führen.
- Nach Vektorimpfstoffen wurden gehäuft Hirnvenen- und Sinusthrombosen (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.
- Häufigstes Leitbild der Vakzin-induzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) sind starke Kopfschmerzen, eine reduzierte Thrombozytenzahl, erhöhte D-Dimere, spezifische Plättchenfaktor-4-Antikörper und ein positiver VITT-Funktionstest. Therapie der Wahl sind die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
starke Empfehlung	soll/soll nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	sollte/sollte nicht	↑ / ↓
Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden	↔

Akute Enzephalopathie und Enzephalitis: Enzephalopathie

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei Enzephalopathien im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion sollten folgende Pathomechanismen erwogen werden: Hypoxie, Hyperkapnie, Sepsis, schwere systemische Inflammation, Organversagen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Akute Enzephalopathie und Enzephalitis: Enzephalitis

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei neu aufgetretenen zentralneurologischen Symptomen, insbesondere Bewusstseinsstörungen, akuten kognitiven Defiziten oder epileptischen Anfällen, soll eine weiterführende Diagnostik mit zerebraler Bildgebung (MRT), EEG und Liquordiagnostik erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Neben der Routineliquor- und Erregerdiagnostik sollte eine ergänzende Bestimmung von SARS-CoV-2 mit PCR und antineuronalen Antikörpern aus dem Liquor erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
3	Kalkuliert sollte bis zum Ausschluss einer Herpes-Enzephalitis eine Therapie mit einem Antiherpetikum erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
4	Der Einsatz von Kortikosteroiden in hohen Dosen kann bei negativer Erregerdiagnostik und anhaltender Persistenz der Symptome erwogen werden, wenn die Befunde mit einer Autoimmunogenese vereinbar sind. <i>Modifiziert, Stand 2023</i>	↔	Konsens (90 %)

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei Verdacht auf zerebrovaskuläre Komplikationen im Rahmen einer COVID-19-Infektion soll unverzüglich die notwendige Diagnostik veranlasst werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Patienten/Patientinnen 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/-Patientinnen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
3	Wenn Thrombektomien in Intubationsnarkose erfolgen, dann sollte diese als videolaryngoskopische Intubation in Räumlichkeiten mit Absaugung erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Neuroimmunologie: akute disseminierte Enzephalomyelitis

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei neu aufgetretenen multifokalen neurologischen Symptomen soll eine Diagnostik inklusive MRT und Liquoranalyse bei Verdacht auf akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Therapeutisch sollte initial ein 3-5-tägiger Zyklus mit Methylprednisolon (1 g/Tag) intravenös erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
3	Bei persistierenden Symptomen sollten intravenöse Immunglobuline gegeben werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei bestehender Epilepsie sollte eine Impfung gegen SARS-CoV-2 erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	Konsens (81 %)
2	Bei nach einer Impfung mit Vektorimpfstoff neu auftretenden epileptischen Anfällen sollten eine Hirnvenen- oder Sinusthrombose im Rahmen einer Vakzin-induzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) ausgeschlossen werden.	↑	starker Konsens (100 %)

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
	<i>Unverändert, Stand 2023</i>		

Störungen der Chemosensorik: Anosmie, Ageusie

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung/Anosmie und/oder Schmeckstörung (Ageusie) sollte Anlass geben zur Testung auf SARS-CoV-2. <i>Modifiziert, Stand 2023</i>	↑	Konsens (80 %)
2	Wenn sich die Riechfunktion nicht binnen 12 Wochen wieder normalisiert, sollten eine neurologische und eine HNO-ärztliche Vorstellung mit weiterer Diagnostik erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Neuromuskuläre Erkrankungen

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei intensivpflichtiger COVID-19-Erkrankung sollten zur Unterscheidung eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) von einer ICUAW („ICU-acquired weakness“ [ICU: Intensivstation]) eine neurophysiologische und eine Liquordiagnostik erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
2	Bei einem GBS sollen eine Liquordiagnostik und die serologische Testung auf Gangliosid-Antikörper erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
3	Das GBS bei COVID-19-Erkrankung soll mit intravenösen Immunglobulinen oder einem Plasmaaustauschverfahren behandelt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
4	Das GBS in zeitlichem Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Impfung soll mit intravenösen Immunglobulinen oder einem Plasmaaustauschverfahren behandelt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)

Neuroimmunologische Manifestationen

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Bei der COVID-19-Infektion eines/einer neuroimmunologisch Erkrankten sollten Immuntherapien fortgesetzt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
2	Bei hohem individuellem Patientenrisiko kann im Einzelfall eine Deeskalationsstrategie wie eine Therapieumstellung oder eine Intervallverlängerung erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↔	starker Konsens (100 %)
3	SARS-CoV-2-Impfungen sollen auch während laufender Immuntherapie erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
4	Sofern vertretbar, sollte die Impfung mindestens 2–4 Wochen vor Beginn einer Immuntherapie abgeschlossen sein. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Neurologische Intensivmedizin

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	Kritisch an COVID-19-Erkrankte sollten gezielt auf neurologische Manifestationen untersucht werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
2	Patienten/Patientinnen mit invasiver Beatmung mit PEEP (Positive End-Expiratory Pressure), einer permissiven Hyperkapnie oder in Bauchlagerung sollten bezüglich einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks beobachtet werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	Konsens (90 %)
3	Ein multimodales Neuromonitoring sollte bei Patienten und Patientinnen mit potenziellen zerebralen Komplikationen wie erhöhtem intrakraniellen Druck erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
4	Bei Verdacht auf eine zerebrale oder auch spinale Beteiligung durch COVID-19 sollte eine CT oder eine MRT durchgeführt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

Neurologische Manifestationen Post-COVID

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	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) sowie ggf. Hautstanze (zum Ausschluss einer Small-fiber-Neuropathie) erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Bei neu aufgetretenen und anhaltenden kognitiven Störungen wie Konzentrations-, Gedächtnis- und/oder Exekutivfunktionsstörungen, 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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
3	Bei Hinweisen auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus sollte eine immunmodulatorische Therapie im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen. <i>Modifiziert, Stand 2023</i>	↑	Konsens (90 %)
4	Eine Post-COVID-19-Symptomatik soll interdisziplinär versorgt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)

Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19-Erkrankung

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Zur Behandlung von neurologischen Post-COVID-bedingten Einschränkungen leichterer Ausprägung sollen nach der fachärztlich diagnostischen Abklärung primär Heilmittel verordnet werden, um im Rahmen der ambulanten Versorgung die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen und	↑↑	starker Konsens (100 %)

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
	Aktivitätslimitierungen und daraus resultierenden Teilhabe einschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegenzuwirken. <i>Unverändert, Stand 2023</i>		
3	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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)

COVID-19-Impfungen

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
1	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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
2	Patienten/Patientinnen 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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑	starker Konsens (100 %)
3	Über 60-Jährige und Risikopatienten/-patientinnen sollten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten. Eine weitere Booster-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff sollte gemäß STIKO-Empfehlungen erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑ ↑	starker Konsens (100 %)
4	Bei Verdacht auf eine Vakzin-induzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) sollen Thrombozytenzahl und D-Dimere, im Bedarfsfall auch wiederholt, bestimmt werden. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)

Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Konsensstärke
5	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. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
6	Bei Vorliegen einer VITT sollen die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↑↑	starker Konsens (100 %)
7	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, können auch ohne Nachweis einer Thrombose die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation erfolgen. <i>Unverändert, Stand 2023</i>	↔	starker Konsens (100 %)

Inhalt

1	Neuroimmunologische Manifestationen	22
1.1	(Infektiös-)entzündliche Komplikationen	22
1.2	(Autoimmun-)entzündliche Erkrankungen.....	23
	Literatur.....	32
2	Akute Enzephalopathie und akute Enzephalitis.....	37
2.1	Enzephalopathie	37
2.2	Enzephalitis	42
	Literatur.....	48
3	Zerebrovaskuläre Erkrankungen.....	52
	Literatur.....	61
4	Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen.....	65
	Literatur.....	68
5	Störungen der Chemosensorik: Anosmie, Ageusie.....	71
	Literatur.....	77
6	Neuromuskuläre Erkrankungen.....	87
	Literatur.....	95
7	Neurologische Intensivmedizin.....	103
	Literatur.....	105
8	Neurologische Manifestationen Post-COVID-19.....	107
	Literatur.....	115
9	Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19-Erkrankung	122
	Literatur.....	126
10	COVID-19-Impfungen	128
	Literatur.....	134

1 Neuroimmunologische Manifestationen

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

1.1 (Infektiös-)entzündliche Komplikationen

(Meningo-)Enzephalitis

Eine (Meningo-)Enzephalitis im Rahmen von COVID-19 tritt insgesamt sehr selten auf [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 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 und unauffälliger sonstiger Infektionsdiagnostik auch an eine 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-Schranken-

Störung 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

Es gibt kein einheitliches therapeutisches Vorgehen. Bei Verdacht auf eine Enzephalitis durch Viren der Herpesgruppe sollte ohne zeitlichen Verzug ein Antiherpetikum (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 erwogen 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. Inwieweit eine frühzeitige antivirale Therapie das Auftreten oder den Verlauf einer Enzephalitis verhindert, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

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. Auch rasch progrediente Verläufe mit einhergehender respiratorischer Insuffizienz sind beschrieben. Bei bereits intensivmedizinisch betreuten Patientinnen und 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 oder 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 im 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/ μl und teilweise eine leichte Blut-Liquor-Schranken-Störung. 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 hoch dosierten 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 aktuellen 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]. Bei Patienten und -Patientinnen mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen wie der MS gelten vor allem ein höheres Alter, der Grad der Behinderung sowie Übergewicht als prognostisch ungünstig für den COVID-19-Verlauf, wohingegen kein Zusammenhang für die Behandlung gezeigt werden konnte [37]. Für die Immuntherapien bei mildem Verlauf der MS ergeben sich keine relevanten Sicherheitsbedenken. Lediglich für die monoklonalen Antikörper gegen das CD20-Antigen (Rituximab und Ocrelizumab, Ofatumumab) liegen Berichte zu einem erhöhten Infektions- und Mortalitätsrisiko vor [38, 39, 44, 49], wobei der Krankheitsverlauf sehr variabel, insbesondere auch asymptomatisch sein kann [37, 40, 41]. Aktuell treten meist eher milde Krankheitsverläufe auf. Daher sollte eine verlaufsmodifizierende Therapie unter Nutzen-Risikoabwägung nicht aufgrund des möglichen Risikos einer COVID-19 Erkrankung beendet werden.

Impfungen unter Immuntherapie

Vor dem Hintergrund der seit 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 Grundlage von zunehmenden Kohortenanalysen von immunkomprimierten MS-Patienten/-Patientinnen basieren (Tabelle 1). Grundsätzlich scheint eine Impfung gegen SARS-CoV-2 nicht zu einer wesentlich erhöhten Entzündungsaktivität bei neuroimmunologischen Erkrankungen zu führen. Dies belegen eine Vielzahl von Studien u.a. aus Israel, die bei über 400 gegen SARS-CoV-2 geimpften MS-Patienten und -Patientinnen kein erhöhtes Schubrisiko dokumentieren konnten [45]. Daher kann in den meisten Fällen unter Nutzen-

Risikoabwägung die Immuntherapie fortgesetzt werden oder sollte nur in der symptomatischen Krankheitsphase pausiert werden. Bei rekurrenten Therapien können die Intervalle alternativ verlängert werden. 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]. Für letztere Wirkstoffklasse scheint dabei ein Unterschied für Fingolimod gegenüber neueren S1P-Modulatoren (Ozanimod, Ponesimod, Siponimod) vorzuliegen, wobei die geringere Selektivität von Fingolimod an S1P Subzeptoren hierfür als ursächlich angesehen wird [50, 51]. Relevant ist nicht nur die B-Zellantwort, sondern auch die T-Zellantwort auf eine SARS-CoV-2 Immunisierung [52]. Bei der strategischen Planung des optimalen Impfzeitraums sollte, sofern vertretbar, vor Beginn einer Immuntherapie im Abstand von mindestens 2 - 4 Wochen die Impfung abgeschlossen sein. Unter Nutzen-Risikoabwägung ist bei hoher Krankheitsaktivität der Beginn einer Immuntherapie vorzuziehen, sodass eine Impfung dann unter der entsprechenden Therapie erfolgt. Dieses alternative Vorgehen sollte mit den Patienten besprochen und dabei die potentiell reduzierte Impfantwort thematisiert werden. Die geplante Impfstrategie sollte stets mit den aktuellen Empfehlungen der STIKO abgeglichen werden.

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.

Tabelle 1: Immuntherapien

Substanzen	Indikationen		Therapie- strategien im Fall einer COVID-19- Infektion	Impfstrategien unter Immuntherapie
Interferenz mit der DNA-Synthese				
Azathioprin	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neuro-sarkoidose		Fortsetzung; bei ausgeprägter Lymphopenie pausieren	Reduzierte Impfantwort bei hoher Tagesdosis; bei einer Tagesdosis von 3 mg/kg KG erneute Impfung nach 4 Wochen
Methotrexat	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neuro-sarkoidose		Gabe verschieben	Pausieren von einer Gabe nach erfolgter Impfung möglich, bei einer Dosis > 20 mg/Woche ist eine erneute Impfung nach 4 Wochen zu empfehlen
Cyclophosphamid	PACNS, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen		Zyklus verschieben	Bei Pulstherapie in der Mitte der Intervalle impfen; erneute Impfung nach 4 Wochen; Ggf. Titerkontrolle im Verlauf
Mitoxantron	SPMS		Zyklus verschieben	Impfung im Abstand von mindestens 2 Wochen vor erneuter Gabe; ggf. Titerkontrolle im Verlauf
Teriflunomid	RRMS		Fortsetzung; bei ausgeprägter Lymphopenie pausieren	Keine Besonderheiten

Mycophenolat-Mofetil	MG, NMOSD, PACNS, IIM, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoidose		Fortsetzung; bei ausgeprägter Lymphopenie pausieren	Keine Besonderheiten
Cladribin	RRMS		Zyklus verschieben	Mindestens 3 Monate nach der letzten Tabletteneinnahme und spätestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden
Immunezelldepletion durch Pulstherapien				
Rituximab	MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, CIDP		Zyklus verschieben	Mindestens 4 Monate nach dem letzten Zyklus kann eine Impfung erfolgen, jedoch spätestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf.
Ocrelizumab	RRMS, PPMS		Zyklus verschieben	Mindestens 4 Monate nach dem letzten Zyklus kann eine Impfung erfolgen, jedoch spätestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf. Titerkontrolle im Verlauf

Ofatumumab	RRMS		Zyklus verschieben	Impfungen am ehesten 2 Wochen nach dem letzten Zyklus und, sofern vertretbar, den Folgezyklus um 1-2- Wochen verzögern
Inebilizumab	NMOSD		Zyklus verschieben	Mindestens 4 Monate nach dem letzten Zyklus kann eine Impfung erfolgen, jedoch spätestens 4 Wochen vor erneuter Gabe sollte der Impfzyklus abgeschlossen werden; erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf. Titerkontrolle im Verlauf
Alemtuzumab	RRMS		Zyklus verschieben	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/ Ponnesimod	RRMS		Fortsetzung, ggf. Pausieren für wenige Tage	Erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf. Titerkontrolle im Verlauf
Siponimod	SPMS		Fortsetzung, Pausieren jedoch vertretbar	Erneute Impfung nach 4 Wochen; ggf. Titerkontrolle im Verlauf

Natalizumab	RRMS		Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Keine Besonderheiten
Pleiotrope Immunmodulation				
Glatirameracetat	RRMS		Fortsetzung	Keine Besonderheiten
Dimethylfumarat	RRMS		Fortsetzung; Pausieren bei ausgeprägter Lymphopenie	Keine Besonderheiten
Zytokine als Immuntherapie				
IFN-β	RRMS, SPMS		Fortsetzung	Keine Besonderheiten
Tocilizumab/ Satralizumab	NMOSD		Fortsetzung	Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls
Komplement-Inhibition				
Eculizumab	MG, NMOSD		Fortsetzung	Verabreichung in der Mitte des Behandlungsintervalls
Blockade intrazellulärer Signalwege				
Ciclosporin A	MG, IIM		Fortsetzung, ggf. Dosisreduktion	Bei hoher Tagesdosis Titerkontrolle erwägen
Akuttherapien				
GKS-Pulstherapie	MS, MG, NMOSD, PACNS, IIM, AIE, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoidose		Gabe verschieben	Abstand von mindestens 4 Wochen; erneute Impfung nach 4 Wochen
GKS-Dauertherapie/ Tapering	NMOSD, MG, PACNS, IIM, CIDP, sekundäre ZNS-Vaskulitiden/ Kollagenosen, Neurosarkoidose		Fortsetzung der Therapie, ggf. 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. Titerkontrolle
IVIG	MG, IIM, CIDP, GBS		Fortsetzung, ggf. Zyklusverlängerung	Impfung in der Mitte der Therapieintervalle
Plasmapherese/ Immunadsorption	MS, MG, NMOSD, AIE, IIM, GBS		Fortsetzung bei entsprechender Indikation	4 Wochen Impfabstand nach der letzten Behandlung

AIE = Autoimmunenzephalitis; GBS = Guillain-Barré-Syndrom; GKS = Glukokortikosteroide; CIDP = chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; IFN- β = Interferon-beta; IIM = idiopathisch-inflammatorische Myopathie; IVIG = intravenöse Immunglobuline; MG = Myasthenia gravis; MS = Multiple Sklerose; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrums-erkrankung; 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, Zetzl 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-CD20DMTs 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-CD20therapies 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.00000000000012753.
50. Meyer-Arndt L, Braun J, Fauchere, et al. FSARS-CoV-2 mRNA vaccinations fail to elicit humoral and cellular immune responses in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2022, 93(9):960-971. doi: 10.1136/jnnp-2022-329395.
51. Baker D, Forte E, Pryce G, et al. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord*. Jan 2023, 69:104425. doi: 10.1016/j.msard.2022.104425.
52. 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*. Nov 2021, 27(11):1990-2001. doi: 10.1038/s41591-021-01507-2.

2 Akute Enzephalopathie und akute Enzephalitis

Bearbeitet von Julian Bösel, Heidelberg

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 Medikamenten-Intoxikationen)
- Wernicke-Enzephalopathie (bei Thiaminmangel)
- hepatische Enzephalopathie (bei Leberversagen)
- urämische Enzephalopathie (bei Nierenversagen)
- septische Enzephalopathie (bei Sepsis)
- hypoxische Enzephalopathie (bei Hypoxie, z. B. nach Herz-Lungen-Versagen)

Die Pathomechanismen sind dabei großteils 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/Patientinnen mit schwerer COVID-19-Erkrankung gefunden wurden, waren u. a. IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, TNF-alpha [1]. Kleinere FDG-PET-Studien legen einen frontoparietalen 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. kognitive Störungen, 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, Infektfoci 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 sowie 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 Immuntherapien wie Kortikosteroide, Plasmapherese (PP), intravenöse Immunglobuline (IVIG), Antikörper oder Zytokin-Eliminationsverfahren angewandt werden.

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 Betroffenen mit schweren Verläufen (ARDS und Intensivbehandlung) unterschiedliche ZNS-Manifestationen, großteils während der Unterbrechung einer Analgosedierung, wie Delir oder kortikale Dysfunktionen. Paraklinisch zeigten 8 dieser Patienten/Patientinnen eine diffuse Hirnfunktionsstörung im EEG, von 13 Patienten/Patientinnen 11 Perfusionsstörungen (3-mal mit akuter zerebraler Ischämie) und 8 in der MRT ein leptomeningeeales Enhancement. Die Liquoranalyse bei 7 Patienten/Patientinnen war ohne Virusnachweis [8]. Das Autorenteam mutmaßt, 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 57-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 Suszeptibilitäts-wichtung 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 Hirnstamm-beteiligung 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 und Patientinnen 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-Betroffenen 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/-Patientinnen 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). Das Auftreten von PRES oder einem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) bei enzephalopathischen COVID-19-Betroffenen wurde in einem Review von 105 publizierten Fällen (85 PRES, 20 RCVS) untersucht. Die Autoren fanden weniger der typischen Risikofaktoren für beide Entitäten und mutmaßen einen unabhängigen Effekt von COVID-19 [36]. In einer Serie von 30 Intensivpatientinnen/patienten 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. Weitgehend 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 nicht. Es müssen individuelle Behandlungen auf Grundlage der o. g. Diagnostik erfolgen, diese sind weitgehend supportiv und symptomatisch. Immunmodulatorische Therapieversuche (z. B. Steroide, Plasmapherese, Immunadsorption, IVIG) kommen bei entsprechenden paraklinischen Befunden in Frage [37].

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, Hirnödeme, 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/Patientinnen, 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 Autoimmunenzephalitis 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. Die 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. Antivirale Medikamente gegen SARS-CoV-2 sollten für die Behandlung einer SARS-CoV-2-Enzephalitis BHS-gängig sein.

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 intrakraniellm 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, 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/Patientinnen) von Helms et al. beinhaltete unter 7 lumbalpunktierten Patientinnen/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 Mount 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/-Patientinnen (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 die 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, die MRT normal. Unter zunächst hoch dosierter, später ausschleichender Steroidtherapie und Hydroxychloroquin erholte sich der Patient innerhalb von 11 Tagen, während wiederholte Lumbalpunktionen prolongiert eine entzündliche Liquorkonstellation zeigten [29].

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. In einer Serie von 30 Intensivpatienten und -patientinnen mit COVID-19 und unterschiedlichen neurologischen Manifestationen aus der deutschen PANDEMIC-Studie, die sämtlich lumbalpunktiert wurden, fanden 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]. In einem systematischen Review zu Enzephalitiden bei COVID-19 Patienten jeden Alters wurde ein positiver PCR-Nachweis des Virus im Liquor bei 14 von 91 Patienten, also in dieser Population bei 15%, berichtet [38]. Eine andere Übersichtsarbeit, die rein auf Liquoranalysen bei 663 COVID-19 Patienten aus 75 Studien fokussierte, fand für die Gruppe von Enzephalitis-Patienten in

17% einen positiven SARS-Cov2- Nachweis mittels PCR [39]. Auch wenn zwischenzeitlich häufiger Liquorbasisauffälligkeiten (erhöhtes Eiweiß, erhöhte Zellen) und Inflammationsmarker publiziert wurden, bleibt die tatsächliche Häufigkeit von SarsCoV2-Virusenzephalitiden umstritten. Ein positiver PCR-Befund im Liquor kann nicht immer als Beleg einer Virus-ZNS-Invasion und dortigen Pathogenität gewertet werden, auch Kontaminationen bei Gewinnung und Aufarbeitung der Proben kommen vor. Seit 2020 sind nur sehr wenige Fallberichte einer überzeugend echten akuten SarsCoV2-Virusenzephalitis erschienen, bei vielen bleibt die Diagnose kontrovers. Häufig nicht standardisierte und z. T. unterschiedliche Definitionen der COVID-19-assoziierten Enzephalitis in publizierten Kohorten machen die Abgrenzung zur Enzephalopathie bisweilen schwierig [32].

Insgesamt 6 von 29 beatmeten türkischen COVID-19-Betroffenen mit ZNS-Affektion boten teils MRT-Auffälligkeiten, teils Liquorauffälligkeiten (hohes Eiweiß), die als Autoimmunenenzephalitiden gewertet wurden, da sich kein Virusnachweis im Liquor fand. Unter Plasmapheresebehandlung zeigten 5 von ihnen einen günstigen Verlauf [30]. Im Laufe der Pandemie und danach sind weitere Fälle und Fallserien zu Autoimmunenenzephalitiden in Assoziation mit COVID-19 erschienen, eine getriggerte Autoimmunität mit Relevanz für den akuten Verlauf sowie Post- und Long-COVID werden postuliert [40, 41; vergleiche Kap. 1.2 und 8 dieser LL).

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 an den Ergebnissen der o. g. Diagnostik orientieren. Berichtet wurden sowohl antivirale Therapien mit Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir, Favipiravir, 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.
36. Bonura A, Iaccarino G, Rossi SS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome in patients with COVID-19 infection: is there a link? A systematic review and case report analysis. *J Neurol* 2023, 270: 2826-2852, doi 10.1007/s00415-023-11684-4.
37. Manganotti P, García G, Furlanis G, Stella AB. Efficacy of intravenous (IVIg) on COVID-19-related neurological disorders over the last 2 years: an up-to-date narrative review. *Fron Neurosci* 2023, 17: 1159929, doi 10.3389, Finns.2023.1159929.
38. Islam MA, Cavesto C, Adam SS, et al. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells* 2022, 11, 2575, doi 10.3390/cells11162575.
39. Domingues RB, Moura Leite FBV, Senne C. Cerebrospinal fluid analysis in patients with COVID-19-associated central nervous system manifestations: a systematic

review. *Arq Neuropsiquiatr* 2022, 80(3): 296-305, doi 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0117.

40. Stoian A, Stoian M, Bajko Z, et al. Autoimmun Encephalitis in COVID-19 Infections: Our Experience and Systematic Review of the Literature. *Biomedicines* 2022, 10, 774, doi 10.3390/biomedicines10040774.
41. Samir MM, Char D, Goyal S, et al. AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *J Clin Neurol* 2022; 18(6): 692-710, doi 10.3988/jcn.2022.18.6.692.

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. Insgesamt ist das absolute Risiko jedoch gering. Patientinnen und Patienten, die sowohl an COVID-19 als auch an einem akuten Schlaganfall erkrankt sind, haben im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall ohne COVID-19 eine signifikant schlechtere Prognose. Die schlechtere Prognose gilt auch für die Patientinnen und Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind und einen Schlaganfall in der Vorgeschichte haben.

Zahlreiche Berichte dokumentieren eine Verschlechterung der Versorgung von Patientinnen und Patienten 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 -Patienten und Schutzmaßnahmen für die Patientinnen und 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. Weltweit konnte eine Entwicklung beobachtet werden, bei der während der Pandemie weniger Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall in spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen und mehr in Krankenhäusern mit zuvor geringeren Fallzahlen behandelt wurden.

Epidemiologie/Datenlage

SARS-CoV-2 als Risikofaktor für einen Schlaganfall

In der Frühphase der Pandemie berichteten verschiedene Fallserien bei hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten 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 und Patienten mit COVID-19 [2–4]. Ein

weltweites Register zeigte, dass in >400.000 erfassten hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 bei 1.3% [1.31-1.38] ein Schlaganfall diagnostiziert wurde. Andererseits wurde bei 2.9% ([2.82-2.97] von knapp 200.000 erfassten SchlaganfallpatientInnen COVID-19 diagnostiziert [Nguyen et al. Neurology 2023]. 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 und Patienten beziehen, gibt es auch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive Schlaganfall in Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion bei nicht im Krankenhaus behandelten Patientinnen und Patienten. Eine dänische Studie zeigte, dass das Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt für individuell Betroffene 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 (6,2-fach erhöht in der ersten Woche, 2,4-fach erhöht in der zweiten Woche und 2,1-fach erhöht in den Wochen 3–4 nach COVID-19-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 und nach COVID-19-Infektion höher zu sein als bei anderen Infektionserkrankungen wie zum Beispiel einer Influenza [8].

Bei schweren respiratorischen Verläufen bzw. intensivmedizinischer Behandlung ist die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse insgesamt höher. Betroffene mit typischem kardiovaskulärem Risikoprofil weisen bei einer COVID-19-Infektion ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen auf [1,9, 10]. Nicht selten werden aber auch junge bzw. jüngere Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren betroffen [1, 11]. In einer Fallserie hatten COVID-19-Patientinnen/-Patienten mit Schlaganfall kryptogener Ätiologie zugleich eine höhere Krankenhaussterblichkeit und eine bemerkenswert hohe Rate von

intrakraniellen Gefäßverschlüssen (46 %) [12]. Auch ein eher jüngeres Alter von mittels Thrombektomie behandelten Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten mit COVID-19 wurde berichtet [1, 13, Marto JP et al. 2023].

Eine Assoziation zwischen COVID-19 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, 34, Endres et al. 2023]. Eine vaskulitische Genese, wie sie vom Varizella-Zoster-Virus bekannt ist, erscheint auf dem Boden histologischer Hirnbefunde unwahrscheinlich [16, 17]. Mehrere Studien haben auffällige Laborparameter bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und Schlaganfall berichtet. Unter anderem fanden sich erhöhte Werte für IL-6, Antiphospholipid-AK, Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor [18]. Deshalb wird eine inflammatorisch bzw. immunologisch vermittelte Gerinnungsaktivierung bei Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall und COVID-19 diskutiert [19].

Auch das Auftreten intrazerebraler Blutungen bei Patientinnen und Patienten 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]. Wenn bei COVID-19-Infektion eine intrakranielle Blutung auftritt, ist die Prognose besonders schlecht. In einer systematischen Literaturrecherche der Ignite Study Group betrug die Mortalität nach intrakranieller Blutung bei COVID-19-Betroffenen über 50% [Schmidbauer LM et al. 2022].

Patientinnen und Patienten 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]. Dies gilt insbesondere auch für Betroffene, die eine Thrombektomie erhalten. In der weltweiten Analyse von mehr als 15,000 Patientinnen und Patienten war COVID-19 mit einer höheren Rate an symptomatischer intrazerebralen Blutungen (SICH) (adjusted OR 1.53; 95% CI 1.16-2.01), symptomatischer Subarachnoidalblutung (SAB) (OR 1.80; 95% CI 1.20-2.69), Mortalität nach 24h (OR 2.47; 95% CI 1.58-3.86), und Mortalität nach 3 Monaten

(OR 1.88; 95% CI 1.52-2.33) nach Thrombektomie assoziiert [Martó JP et al. 2023].

Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall

Die COVID-19-Pandemie hatte weltweit Einfluss auf die Organisation der Schlaganfall-Versorgung. Hier spielten zwei Faktoren eine wesentliche Rolle: Zum einen sind an vielen Orten Ressourcen der akuten Versorgung von Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten zugunsten der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 umverteilt worden. Diese Ressourcen fehlten in der Versorgung der Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten. Zum Zweiten war zu beobachten, dass die Anzahl der in Krankenhäusern behandelten Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten 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 Thrombolyse und 33 % weniger Behandlungen mit Thrombektomie beobachtet [21]. Ähnliche Zahlen wurden aus Italien berichtet, wo die Zahl von hospitalisierten Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten um 50 % und die der Thrombolyse um 25 % sank [22]. In einer retrospektiven Analyse von Daten der BARMER-KV zeigte sich im Zeitraum Januar bis Mai 2020, also während der ersten COVID-19-Welle, im Vergleich zum selben Zeitraum des Vorjahrs 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 und -Patienten 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].

Ein weltweites Register zeigte auf, dass eine Umverteilung von Schlaganfallpatienten während der Pandemie stattfand. Weniger Patientinnen und Patienten wurden in spezialisierten Zentren mit zuvor hohen Patientenzahlen behandelt und demgegenüber mehr in Zentren, die zuvor

geringere Schlaganfallbehandlungszahlen aufgewiesen hatten [Nguyen et al Neurology 2023].

Eine gepoolte Analyse von 2955 Patientinnen und Patienten aus 14 US-amerikanischen Schlaganfall-Zentren verglich die Door-to-needle-Zeit (DTN) während der Pandemie mit einer historischen Kontrolle der Patientinnen und Patienten 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 der Zahl von Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten 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 und Patienten während der ersten Welle der Pandemie im Vergleich zum Vorjahr nicht zurückgegangen. Auch die Prozesszeiten in den endovaskulären Zentren waren während der Pandemie unverändert (z. B. Door-to-groin). Lediglich bei Patientinnen und Patienten, 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 und Patienten 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 Patienten mit COVID-19“, AWMF-Registernummer 113/011].

Die Exposition gegenüber SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten muss sowohl für das Personal als auch für Mitpatienten und -patientinnen minimiert werden. Alle Patientinnen und Patienten sollten deshalb generell auf SARS-CoV-2 getestet werden. [S3-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“, AWMF-Registernummer 113/011].

Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

Bei Patienten und Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion sollten behandelnde Ärzte/Ärztinnen auf neurologische Komplikationen achten und daran denken, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen insbesondere bei Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht selten sind. Bei klinischen Hinweisen sollte unverzüglich eine neurologische Konsultation erfolgen und eine entsprechende bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT durchgeführt werden.

Patienten und 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 Patienten und Patientinnen mit COVID-19-Infektion (u. a. zerebrale Bildgebung, Neurosonographie, kardiale Diagnostik, EKG inkl. Langzeit-EKG-Monitoring).

Nach Durchführung einer CTA mit der Frage nach einem großen Gefäßverschluss sollte besonderes Augenmerk auf die Auswertung der apikalen Lungenabschnitte gerichtet werden. Hier können bereits wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer COVID-19-Lungenentzündung detektiert werden. Die Beurteilung der Lungenspitzen hat eine gute Sensitivität (0,67), eine 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 Personalfluktuatation begrenzt werden (z. B. ein festes Stroke-COVID-19-Team). Hygienestandards sollten eine angemessene Schutzkleidung beinhalten. Patienten und Patientinnen mit COVID-19 können, sofern dies toleriert wird, eine Mund-Nase-Bedeckung tragen. Um die Übertragung auf andere Patienten und Patientinnen noch besser zu verhindern, sollten sie – sofern logistisch möglich – isoliert werden. Es können Stationsbereiche für Patienten und Patientinnen mit zerebrovaskulärer Erkrankung und COVID-19 ausgewiesen und für diese Patienten und Patientinnen reserviert werden.

Patienten und Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen ohne COVID-19

Patienten und 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 Patienten mit COVID-19“, AWMF-Registernummer 113/011]. Der Einsatz von Telemedizin kann das Infektionsrisiko durch Reduktion von Transporten verringern.

Therapie*Akuttherapie*

Die Leitlinie der DGN zur Akuttherapie bei akutem ischämischem Schlaganfall hat auch bei Patienten und Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion Gültigkeit [„Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“, AWMF-Registernummer 030/046]. Patientinnen/Patienten 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, dass die Thrombektomie erfolgreich sein wird [29], auch wenn die Komplikationsrate bei COVID-19-Erkrankten höher ist [Marto et al. *Neurology* 2023].

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 Neurologie, interventioneller Neuroradiologie, Anästhesie und Pflegekräften wegen der Nähe zum Patienten/zur Patientin und der Gefahr der Aerosolverbreitung. Mehrere mit diesem Setting betraute Fachgesellschaften haben hierzu Empfehlungen herausgegeben. Dazu zählen die Einordnung jedes Patienten/jeder Patientin 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/Patientin und Behandler/Behandlerin [30–33].

Sekundärprävention

Die Leitlinien der DGN zur Sekundärprävention bei Patienten und Patientinnen mit ischämischem Schlaganfall haben auch bei Patienten und 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 Patienten und Patientinnen mit schwerem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung sollte der Beginn der medikamentösen Sekundärprävention, z. B. mit oraler Antikoagulation, im Gesamtkontext der Situation des Patienten/der Patientin und in Abstimmung mit den behandelnden Kolleginnen und 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 Patienten/der Patientin mit den jeweils die Maßnahmen durchführenden Kollegen und Kolleginnen festgelegt werden. Hier kann es in der Risikoabwägung sinnvoll sein, zunächst abzuwarten, bis der Patient/die Patientin die Infektion mit SARS-CoV-2 überstanden hat und kein Virus im Rachenabstrich mehr nachweisbar ist.

Versorgungskoordination

Patienten und 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 Patienten/Patientinnen auf einer neurologischen Stroke Unit oder auf einer auf die Versorgung von Patienten und 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 Patienten und Patientinnen mit SARS-CoV-2-Infektion auf der Stroke Unit) und der klinischen Situation des Patienten/der Patientin 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-Patienten und -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-Patienten und -Patientinnen muss auch weiterhin eine optimale Organisation der Versorgung von Schlaganfall-Patienten und -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 Patienten und Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen gewährleisten können.

Zusammenfassung

Die Pandemie des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 hatte 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 Patienten und Patientinnen mit COVID-19-Erkrankung vor und sind mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung und einer höheren Rate an Komplikationen nach Thrombektomie assoziiert. Die behandelnden Ärzte/Ärztinnen von COVID-19-Patienten und -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 Patienten und Patientinnen mit akutem Schlaganfall schlechter behandelt werden als andere Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen. Unter Einhaltung der entsprechenden Hygienemaßnahmen müssen sie die gleiche Akutdiagnostik und Akutbehandlung erhalten wie alle Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen.

Die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die weltweit wegen eines Schlaganfalls im Krankenhaus behandelt werden, ist unter der ersten Welle der COVID-19-Pandemie möglicherweise zurückgegangen. Es ist anzunehmen, dass dieser auf Krankenhausebene beobachtete Rückgang sich nur auf hospitalisierte Schlaganfall-Patienten und -Patientinnen bezieht und nicht auf die wahre Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse. Möglicherweise hat eine Umverteilung von spezialisierten zu weniger spezialisierten Krankenhäusern stattgefunden. Im Umkehrschluss haben viele Patienten und Patientinnen in der Pandemie keine adäquate Akuttherapie, Diagnostik, Sekundärprävention und Rehabilitation

erhalten. Die hohe Qualität der Versorgung zerebrovaskulärer Erkrankungen in Deutschland blieb auch unter den erschwerten Bedingungen weitestmöglich erhalten.

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 Incidence 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, Milionis 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.
 34. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021 Mar;46: 100745.

35. Marto JP, Strambo D, Ntaios G et al. Safety and Outcome of Revascularization Treatment in Patients With Acute Ischemic Stroke and COVID-19: The Global COVID-19 Stroke Registry *Neurology*. 2023 Feb 14;100(7):e739-e750.
36. Nguyen TN, Qureshi MM, Klein P et al. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Stroke Volumes and Cerebrovascular Events: A 1-Year Follow-up *Neurology*. 2023 Jan 24;100(4):e408-e421
37. Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke. *Circ Res* 2022;130:1167-1186
38. Schmidbauer ML, Ferse C, Salih F, et al. On Behalf Of The Ignite Study Group COVID-19 and Intracranial Hemorrhage: A Multicenter Case Series, Systematic Review and Pooled Analysis. *J Clin Med*. 2022;11:605.

4 Epileptische Anfälle und Epilepsie bei Erwachsenen

Bearbeitet von Felix Rosenow, Frankfurt/Main

Neue Ergebnisse auf der Basis der Analyse von Daten über 81 Millionen Menschen eines elektronischen Gesundheitsakten Netzwerkes (Electronic health records network, TriNetX Analytics) zeigten, dass Patienten in der ersten 6 Monaten nach einer COVID-19 Infektion im Propensity Score gematchten Vergleich zu solchen nach einer Influenza Infektion (jeweils 152.754 Patienten) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufwiesen, einen unprovzierten epileptischen Anfall zu erleiden oder an einer Epilepsie zu erkranken [1]. In der Covid-19 Kohorte waren die Inzidenzen von Anfällen (0,81% vs. 0,51%, hazard ratio [HR] 1.55, $p < 0,0001$) und einer Epilepsie (0,30% vs. 0,17%, HR 1.87, $p < 0,0001$) jeweils signifikant erhöht. Die höchste Hazard ratio fand sich 23 Tage nach Infektion (21 Tage bei Patienten im Alter von >16 Jahren vs. 50 Tagen bei Patienten im Alter von ≤ 16 Jahren). Diese Unterschiede waren interessanterweise bei Infizierten im Alter von ≤ 16 Jahren (HR 2,85, $p < 0,0001$ vs. 1,48, $p = 0,00056$) und bei ambulant behandelten Patienten (HR 1,37, $p < 0,0001$) besonders ausgeprägt, während sich bei stationär behandelten Patienten kein signifikanter Unterschied zeigte. Leider wurde kein Vergleich mit einer nicht infizierten Kontrollpopulation durchgeführt und es gab die üblichen Methoden-assoziierten Limitationen, z.B. fehlende Daten zu Vollständigkeit der Akten, fragliche Validität der Diagnosen „Anfall“ und „Epilepsie“. Die Ursachen der erhöhten Inzidenzen bleiben unklar, z.B. ob diese auf andere COVID-19-assoziierte Folgeerkrankungen wie neurovaskuläre Störungen zurückzuführen sind. Insgesamt war die Inzidenz von unprovzierten Anfällen und Epilepsien im Einklang mit bishervorliegenden Studien relativ niedrig ($< 1\%$).

Ein rezenter systematischer Review von 39 Studien mit insgesamt 68.361 Patienten und Patientinnen zu neurologischen Symptomen bei SARS-CoV-2-Infektion fand hingegen nur bei 0,7 % der Patienten und Patientinnen mit PCR-gesicherter COVID-19-Erkrankung eine Epilepsie [2], was der Inzidenz von Epilepsien in der Bevölkerung ressourcenreicher Länder entspricht [3]. Nur eine Studie hat untersucht, ob eine Epilepsie bei schweren COVID-19-Verläufen gegenüber leichten Verläufen gehäuft sei, was nicht der Fall war (1,9 % vs. 1,1 %, $P = 0,351$) [2]. Eine Zunahme der Anfallsfrequenz scheint vorzukommen, was aber auch durch einen erschwerten Zugang zur medizinischen Versorgung

während der Pandemie bedingt sein kann. So berichteten 19 % von 463 befragten britischen Patienten und Patientinnen mit Epilepsie über eine Verschlechterung der Anfallssituation, wobei etwa 30 % über Schwierigkeiten beim Zugang zur medizinischen Versorgung und abgesagte Untersuchungstermine berichteten [4]. In einer krankenhausbasierten retrospektiven Kohortenstudie aus Malaga, Spanien, war die Rate an SARS-CoV-2-Fällen mit 1,2 % bei Epilepsie-Patienten und -Patientinnen im Vergleich zu bei Kontrollen (0,5 %) erhöht und auch die Sterblichkeit (5/21, 23 %) war erhöht und mit einem höheren Alter korreliert. Epilepsie-Patienten und -Patientinnen, die verstarben, litten häufig auch an Bluthochdruck und Diabetes mellitus [5].

Eine große retrospektive Studie aus Nordamerika an 9.833 Patienten mit COVID-19 Infektion, davon 334 mit Epilepsie, zeigte, dass Patienten mit einer Epilepsiediagnose höhere Risiken für eine längere Krankenhausbehandlung und eine nicht-routinemäßige Entlassung hatten. Die Mortalität war aber nicht erhöht [6]. Auch eine kürzlich publizierte, bevölkerungsbezogene schottische Studie erbrachte keine Hinweise auf eine signifikant erhöhte Epilepsie-bezogene Mortalität während der Pandemie (März-August 2020 verglichen mit März-August der Jahre 2015-19) [7].

Eine englische Studie aus vier Einrichtungen für Patienten und Patientinnen mit chronischer Epilepsie berichtete, dass bei den zumeist jüngeren Patienten und Patientinnen mit Epilepsie und multiplen Komorbiditäten eine SARS-CoV-2-Infektion meist asymptomatisch verlief und Epilepsie-assoziierte Faktoren wie Anfallssuppressiva und Anfälle nicht notwendigerweise mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet waren [8].

Weitere Studien bei Patienten und Patientinnen mit bekannter Epilepsie zeigten eine Verschlechterung der Lebensqualität von bis zu 20 %. Die Anfallskontrolle kann sich selten verschlechtern, aber auch eine Verbesserung von bis zu 12 % wurde beschrieben [9, 10, 12, 15]. Es ist allerdings wahrscheinlich, dass diese Unterschiede wenigstens teilweise durch einen Reporting-Bias bedingt sind, da die Antwortquoten meist deutlich unter 50 % lagen [9, 10]. 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, $p = 0,007$) [9, 10].

Telemedizin scheint ein wichtiger und erfolgreicher Weg zu sein, um den Zugang zu medizinischer Beratung und Behandlung zu gewährleisten, und wird von den meisten Patienten und Patientinnen positiv bewertet [11, 12, 13]. 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 ($p = 0,24$) [11].

Mit der Möglichkeit der Impfung stellt sich die Frage, ob spezifische Risiken einer Impfung für Epilepsie-Patienten und -Patientinnen vorliegen. In einer von der DGfE unter Einbeziehung der DGN-Kommission „Epilepsie und Synkopen“ verfassten Übersicht wurde zusammenfassend festgestellt, dass es aktuell keine Hinweise darauf gibt, dass für Menschen mit Epilepsie ein relevantes Risiko einer Anfallszunahme 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 [14]. Menschen mit Epilepsie oder epileptischen Anfällen werden in der STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung nicht als besondere Risikogruppe aufgeführt. Eine Impfpriorisierung kann sich aber aus einer immunsuppressiven Therapie (z. B. Kortikoidstoßtherapie oder Rituximab-Gabe bei autoimmunbedingter Epilepsie), aus Komorbiditäten oder einer Institutionalisation ergeben [14].

Als seltene Komplikation nach SARS-CoV-2-Impfungen kann eine Vakzin-induzierte immuntrombotische Thrombozytopenie (VITT) mit zerebraler Sinus- oder Hirnvenenthrombose auftreten [16]. In diesem Rahmen treten häufig (in ca. 40 %) akute symptomatische Anfälle, auch als frühes oder Erstsymptom, auf [17, 18]. Daher soll bei erstmaligen Anfällen nach einer Impfung mit Vektorimpfstoff eine VITT ausgeschlossen werden.

Literatur

1. Taquet M, Devinsky O, Cross JH, Harrison PJ, Sen A. Incidence of Epilepsy and Seizures Over the First 6 Months After a COVID-19 Diagnosis: A Retrospective Cohort Study. *Neurology*. 2023 Feb 21;100(8):e790-e799. doi: 10.1212/WNL.0000000000201595.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Ufongene C, Van Hyfte G, Agarwal P, Blank LJ, Goldstein J, Mathew B, Lin JY, Navis A, McCarthy L, Gururangan K, Peschansky V, Kwon CS, Cohen A, Chan AHW, Dhamoon M, Deng P, Gutzwiller EM, Hao Q, He C, Heredia Nunez WD, Klenofsky B, Lemus HN, Marcuse L, Roberts M, Schorr EM, Singh A, Tantillo G, Young J, Balchandani P, Festa J, Naasan G, Charney A, Nadkarni G, Jetté N. In-hospital outcomes in patients with and without epilepsy diagnosed with COVID-19 - A cohort study. *Epilepsia*. 2023 Jul 15. doi: 10.1111/epi.17715.
7. Mbizvo GK, Schnier C, Ramsay J, Duncan SE, Chin RF. Epilepsy-related mortality during the COVID-19 pandemic: A nationwide study of routine Scottish data. *Seizure*. 2023 Jun 11;110:160-168. doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.010.
8. 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, Haines 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.

17. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner 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.
18. 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 Geschmackssinns bezeichnet, Hypogeusie bezeichnet eine Minderung desselben [1, 81].

Der Riechsinn erfüllt eine Reihe 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, 82]
- 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) [83]

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 frontoorbitale 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, 84]. 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]. Daten zur ACE-Genexpression [43] sowie autoptische Untersuchungen [22, 44, 63] legen nahe, dass die Anosmie bei COVID-19 eher Folge einer Virusinfektion von Stützzellen und lokaler Entzündungsprozesse ist [84] und nicht Konsequenz einer direkten Infektion und Destruktion olfaktorischer Neurone [64] oder einer weitreichenden Invasion des ZNS über die Riechbahn [65, 76], wie sie für andere Viren bereits gezeigt wurde [23]. SARS-CoV-2 wurde in Autopsien im menschlichen Gehirn nachgewiesen [24]. Eine mögliche längerfristige Persistenz im olfaktorischen System beim Menschen wird diskutiert [85].

Störungen der Chemosensorik bei COVID-19

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

Aus dem Iran wurde eine Serie mit 10.069 ambulanten Patienten/Patientinnen berichtet, von denen 48 % eine Anosmie angaben, davon 76 % mit plötzlichem Beginn. 83 % der Patienten/Patientinnen mit Anosmie gaben auch eine Ageusie an [31]. Ab Anfang April 2020 folgte eine Vielzahl von Berichten über Riech- und Schmeckstörungen bei COVID-19. Die Arbeiten sind ausgesprochen heterogen, in der Pandemie wurden z. T. noch vorläufige und widersprüchliche Daten sehr rasch publiziert. Einige wesentliche Punkte zeichnen sich als 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.
- Gustatorische treten seltener als olfaktorische Störungen auf, sind aber nicht selten [77]. Häufig handelt es sich bei subjektiv geäußerten Schmeckstörungen um die Verwechslung einer Störung der retronasalen Olfaktion mit der gustatorischen Wahrnehmung [32, 85]. 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/Patientinnen mit besserem Riechvermögen; Phantosmien sind seltener [86, 87].
- Bei einem Teil der Patienten/Patientinnen mit Riechstörungen finden sich bildgebende Veränderungen insbesondere im Bulbus olfactorius und in der Riechbahn [67, 68]. Untersuchungen zeigen, dass SARS-CoV-2 im Parenchym des Bulbus olfactorius nicht nachgewiesen werden kann [75]. Im Liquor lässt sich SARS-CoV-2 nicht und eine autochthone AK-Produktion nur 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 Patientinnen/Patienten ohne nasale Obstruktion eine hohe Spezifität und Sensitivität für COVID-19 [33, 50, 51, 52]. Im Vergleich zu der Delta-Variante treten bei der Omikron-Variante von

SARS-CoV-2 Riechstörungen in einer geringeren Häufigkeit von ca. 10 % auf [78, 79, 80, 88].

Eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung/Anosmie (mit oder ohne subjektiven Eindruck einer zusätzlichen gustatorischen Störung) gab unmittelbaren Anlass zu:

- Selbstisolation/Quarantäne
- Testung auf SARS-CoV-2 (über telefonische Kontaktaufnahme mit Hausarzt/Hausärztin/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 waren 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 und bitter getestet.

Aufgrund des Expositionsrisikos für den Untersucher/die Untersucherin einerseits und eher geringer individueller Relevanz für die Patienten/Patientinnen 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 Rachen/Nasenabstrich und RT-PCR auf SARS-CoV-2 getestet werden kann) erforderlich scheint, ist eine Selbsttestung der Patienten/Patientinnen 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] Die Befunde sind heterogen. 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 [81]: Ein Großteil der Patienten/Patientinnen berichtet eine vollständige bzw. weitgehende Besserung binnen 2-3 Wochen. Systematische Untersuchungen mit psychophysischer Testung zeigen bei unterschiedlichen Kohorten, dass das initial beeinträchtigte Riechvermögen sich nach 6 Monaten bei etwa 85 % [70] und nach einem Jahr bei etwa 95 % der Patienten/Patientinnen deutlich gebessert oder normalisiert hat [71].

Damit scheint die Prognose günstiger als bei postviralen Riechstörungen anderer Ätiologie. Eine Umfrage beschrieb bei 80 % der Patienten/Patientinnen 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], allerdings persistierte hier die Riechstörung bereits anderthalb Jahre. Ob eine Riechstörung in der frühen Phase 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, sollten eine neurologische und eine HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, mit Anamnese (u. a. auch hinsichtlich konkurrierender/alternativer Ursachen) und Untersuchung, möglichst nach negativem Nasen-Rachen-Abstrich. In diesem Rahmen erfolgt 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 [89]. Klassischerweise werden hierzu eingesetzt: Rose, Zitrone, Eukalyptus, Gewürznelke [42]. Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [61, 62, 90]. Gabapentin hilft nicht [Mahadev A, Hentati F, Miller B, et al. Efficacy of Gabapentin For Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction: The GRACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online September 21, 2023. doi:10.1001/jamaoto.2023.2958].

Literatur

1. Hernandez AK, Landis B, Altundag A, Fjaeldstad AW, Gane S, Holbrook EH, Huart C, Konstantinidis I, Lechner M, Macchi A, Portillo Mazal P, Miwa T, Philpott CM, Pinto JM, Poletti SC, Vodicka J, Welge-Luessen A, Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination. *ORLJ Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2023 Apr 14:1-9.
2. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses.* 2010;35(1):3-20. doi: 10.1093/chemse/bjp083.
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 NY 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.* 3A. 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. Desforgues 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. 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, Drafi 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, Riso 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, Hakrroush 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-Galoughi 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, Circiu 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 Guenneq 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 BN, Scheibe M, Weber C, Berge 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, Circiu 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.
76. Butowt R, von Bartheld CS. The route of SARS-CoV-2 to brain infection: have we been barking up the wrong tree? *Mol Neurodegener.* 2022;17(1):20. Published 2022 Mar 15. doi:10.1186/s13024-022-00529-9.
77. Hintschich CA, Niv MY, Hummel T. The taste of the pandemic-contemporary review on the current state of research on gustation in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022 Feb;12(2):210-216.
78. Maisa A, Spaccaferri G, Fournier L, Schaeffer J, Deniau J, Rolland P, Coignard B. First cases of Omicron in France are exhibiting mild symptoms, November 2021-January 2022. *Infect Dis Now.* 2022 Feb 12: S2666-9919(22)00036-7.
79. Piersiala K, Kakabas L, Bruckova A, Starkhammar M, Cardell LO. Acute odynophagia – a new symptom of COVID-19 during the SARS-CoV-2 Omicron variant wave in Sweden. *J Intern Med.* 2022 Feb 15. doi: 10.1111/joim.13470.
80. Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Meloni P, Hopkins C, Madeddu G, De Vito A, Gardenal N, Valentinotti R, Tofanelli M, Borsetto D, Lechien JR, Polesel J, De Riu G, Vaira LA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022 Mar 14. doi: 10.1002/alr.22995. Epub ahead of print. PMID: 35286777.
81. Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Encilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, Miwa T, Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VR, Roth Y, Schlosser RJ, Stjärne P, Van Gerven L, Vodicka J, Welge-Luessen A, Wormald PJ, Hummel T. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology.* 2023 Jul 16. doi: 10.4193/Rhin22.483.
82. Billesbølle CB, de March CA, van der Velden WJC, Ma N, Tewari J, Del Torrent CL, Li L, Faust B, Vaidehi N, Matsunami H, Manglik A. Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor. *Nature.* 2023 Mar;615(7953):742-749.

83. Hummel T, Frasnelli J. The intranasal trigeminal system. *Handb Clin Neurol.* 2019;164:119-134.
84. Tsukahara T, Brann DH, Datta SR. Mechanisms of SARS-CoV-2 Associated Anosmia. *Physiol Rev.* 2023 Jun 21. doi: 10.1152/physrev.00012.2023.
85. Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, Jang DW, Oliva AD, Ko T, Gupta R, Wellford SA, Moseman EA, Jang SS, Yan CH, Matsunami H, Tsukahara T, Datta SR, Goldstein BJ. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med.* 2022 Dec 21;14(676):eadd0484.
86. Gary JB, Gallagher L, Joseph PV, Reed D, Gudis DA, Overdeest JB. Qualitative Olfactory Dysfunction and COVID-19: An Evidence-Based Review with Recommendations for the Clinician. *Am J Rhinol Allergy.* 2023 Jan;37(1):95-101.
87. Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chem Senses.* 2021 Jan 1;46:bjab046.
88. Bartheld CS, Wang L. Prevalence of Olfactory Dysfunction with the Omicron Variant of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells.* 2023 Jan 28;12(3):430.
89. Stuck BA, Menzel S, Laudien M, Hintschich CA, Hummel T. COVID-19-induced olfactory loss. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Apr;151(4):895-897.
90. Hintschich CA, Dietz M, Haehner A, Hummel T. Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life (Basel).* 2022 Sep 24;12(10):1483.

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 an 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/Patientinnen erholen sich von ihren Myalgien innerhalb von wenigen Tagen [5, 9].

Für eine **Rhabdomyolyse** liegen Kasuistiken und größere Kohortendaten zu mehr als 200 Patienten/Patientinnen vor, davon sind viele tödlich verlaufen. Virale Zellinvasion und eine Zytokin-medierte direkte Muskelzellschädigung sind naheliegend. In einer Kohortenstudie aus Boston hatten von 235 kritisch kranken COVID-19 Patienten/Patientinnen 114 (48,5 %) eine Rhabdomyolyse. Diese Patienten/Patientinnen mussten oft mechanisch in Bauchlage beatmet werden ($p < 0,001$), benötigten eine pharmakologische Paralyse ($p < 0,001$), eine Dialyse ($p = 0,010$) und eine extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) ($p = 0,025$). Der Aufenthalt auf 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 Patientinnen/Patienten (2,2 %) aus einer Kohorte von 1014 COVID-19-Patienten/-Patientinnen 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-Palmitoyltransferase-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 mehr als 500 Patienten/Patientinnen mit einer COVID-19-assoziierten Myositis beschrieben [15, 16]. Eine COVID-19-induzierte Myositis manifestiert sich mit einem weiten Spektrum von reiner Muskelschwäche ohne Kreatinkinase-Erhöhung bis hin zur Dermatomyositis oder immunogen-nekrotisierenden Myopathie [17]. In der Regel spricht die COVID-19-assoziierte Myositis auf eine Steroidtherapie oder Immunglobulintherapie an [15–20].

Neuropathologie und Virologie der Charité Berlin beschrieben autoptische Skelettmuskelbefunde von 43 verstorbenen COVID-19-Betroffenen (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-Zellen 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 Autopsiekohorte aus den USA wurden Befunde von 35 an SARS-CoV-2 verstorbenen Patienten/Patientinnen (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 Fällen. Die MHC-1-Expression war bei allen Betroffenen mit einer nekrotisierenden Myopathie oder Myositis sarkolemmal hochreguliert. Die SARS-CoV-2-Immunhistologie war in allen Muskeln und Nerven negativ [22].

Impf-assoziierte COVID-19 Myositis

Von den 63 in MEDLINE und 117 in Scopus gefundenen Veröffentlichungen wurden 21 Studien in ein systematisches Review eingeschlossen [23]. Insgesamt 31 Patienten mit impfassoziiertem Myositis wurden beschrieben. Zumeist handelte es sich um Frauen (61,3 %); das Durchschnittsalter lag bei 52,3 Jahren (19-76 Jahre) und der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens der Symptome nach der Impfung war 6,8 Tagen. Mehr als die Hälfte der Fälle war mit dem Pfizer/BioNTech-Impfstoff assoziiert, 11 Fälle (35,5%) wurden als Dermatomyositis und 9 (29%) als amyopathische Dermatomyositis klassifiziert. Bei 6 (19,3 %) Betroffenen wurde allerdings ein anderer wahrscheinlicher Auslöser festgestellt. Somit bleiben die Fallberichte über entzündliche

Myopathien im Zusammenhang mit COVID-19 Impfungen heterogen und ohne spezifisches Merkmal.

Eine große internationale Kohortenstudie zeigte, dass bei Patienten mit inflammatorischer Myopathie und gleichzeitig bestehenden systemischer Autoimmunerkrankung nach der Impfung gegen COVID-19 häufiger Nebenwirkungen auftraten als bei Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankung [24].

Eine COVID-19-assoziierte sekundäre Verschlechterung einer okulären oder generalisierten **Myasthenia gravis** ist beschrieben, die Anzahl von Neumanifestationen bleibt gering. Eine COVID-19-assoziierte Myasthenie-Exazerbation spricht auf die Standardtherapie an [25–29].

Eine "COVID-19-Umfrage" wurde im Sommer 2020 (CSS20) und im Winter 2021 (CWS21) an die Teilnehmer des amerikanischen MG-Patientenregisters verschickt. Insgesamt 454 bzw. 665 Teilnehmer füllten die CSS20- bzw. CWS21-Befragung aus; 326 Teilnehmer beantworteten beide Fragebögen. Die meisten setzten die Nachuntersuchungen und MG-Behandlungen fort. Die Häufigkeit COVID-ähnlicher Symptome war zwischen CSS20 und CWS21 ähnlich, während die COVID-19-Exposition (6 % gegenüber 27 %), die COVID-19-Tests bei symptomatischen Personen (35 % gegenüber 78 %) und die COVID-19-Diagnose (0,2 % gegenüber 6 %) in der CWS21 höher waren. Husten, Fieber, Müdigkeit, Myalgie, Anosmie/Ageusie sowie Krankenhausaufenthalte und Einweisungen in die Intensivstation (ICU) waren in der COVID-Gruppe häufiger als in der COVID-ähnlichen Gruppe. Die COVID-19-Exposition (Odds Ratio [OR] 7,88), die Anzahl der Personen im Haushalt (OR 1,31) und die Meldung einer MG-Exazerbation vor der Pandemie (OR 2,6) waren unabhängig voneinander mit einer COVID-19-Infektion verbunden. MG-Betroffene mit mehreren Personen im Haushalt und instabiler Krankheit hatten ein erhöhtes Risiko für eine COVID-19-Infektion [30].

Fallberichte und Kohortenberichte sind zur **amyotrophen Lateralsklerose (ALS)** und **spinalen Muskelatrophie (SMA)** und COVID-19 vorhanden [31–35]. Eine schottische Kohortenstudie berichtet über 2 bestätigte COVID-19-Infektionen bei ALS-Betroffenen und konnte weder ein erhöhtes Infektionsrisiko noch eine Übersterblichkeit für Motoneuron-Erkrankte nachweisen [31]. Für die SMA ist bisher nur ein milder COVID-19-Verlauf dokumentiert [32].

Für das periphere Nervensystem sind Fallberichte und Fallserien zu SARS-CoV-2-getriggertem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) publiziert [36–50]. Innerhalb von 5–

10 Tagen nach Symptombeginn von COVID-19 kann sich ein GBS entwickeln. Ein Teil dieser Patienten/Patientinnen muss maschinell beatmet werden. Zusätzlich sind Patienten/Patientinnen mit Miller-Fisher-Syndrom (MFS) oder mit einer Ophthalmoparese berichtet [2, 42, 44]. Eine retrospektive Studie aus Norditalien zeigte zwischen Februar und April 2020 eine 2,6-fach höhere Inzidenz für ein GBS [39]. 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/-Patientinnen). Nach dieser Datenbank besteht keine positive Korrelation zwischen einer COVID-19-Erkrankung und einem GBS [45]. 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 [45].

Eine Erstmanifestation oder Exazerbation eines GBS wurden kasuistisch nach Pfizer/BioNTech-, Moderna- und AstraZeneca-COVID-19-Erstimpfung beschrieben [49–54].

Eine große prospektive, multizentrische Kohortenstudie aus drei niederländischen Universitätskliniken mit Forschungsschwerpunkt auf immunvermittelter Neuropathie bewerteten das Wiederauftreten von GBS, jede Verschlechterung von CIDP- oder MMN-bezogenen Symptomen, Behandlungsänderungen und Krankenhausaufenthalte bei 521 Patienten und Patientinnen. Bei keinem der 162 Teilnehmer mit GBS in der Vorgeschichte trat nach der Impfung ein Rezidiv auf. Von 188 Teilnehmern mit CIDP berichteten 10 (5 %) über eine Verschlimmerung der Symptome innerhalb von 6 Wochen nach der Impfung; bei 5 (3 %) wurde die Erhaltungstherapie geändert. Zwei von 53 Teilnehmern mit MMN (4 %) berichteten über eine Verschlechterung der Symptome, und ein Teilnehmer gab eine Änderung der Behandlung an. Zusammenfassend wurde kein erhöhtes Risiko eines GBS-Rezidivs und ein geringes bis vernachlässigbares Risiko einer Verschlechterung der CIDP oder MMN-bedingten Symptome nach der SARS-CoV-2-Impfung gefunden [55].

Zur chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) in Bezug auf SARS-CoV-2/COVID-19 gab es initial nur einen Fallbericht, der eine akute Verschlechterung bis zur Beatmungspflichtigkeit mit dann verzögerter Erholung berichtet [56]. Inzwischen liegt eine multizentrischen Kohorten- und

Fall-Crossover-Studie zu COVID-19-Impfung und dem verbundenen Risiko eines CIDP- oder MMN-Rezidivs vor, die sich einer Impfung unterzogen oder nicht. Insgesamt wurden 336 Patienten eingeschlossen (278 CIDP, 58 MMN). Eine SARS-CoV-2-Impfung erhielten 307 (91 %), 29 (9 %) unterzogen sich keiner Impfung. Leichte und vorübergehende Schübe wurden bei 16 (5 %) Teilnehmenden (13 CIDP, 3 MMN) nach der SARS-CoV-2-Impfung beobachtet und bei keinem der Teilnehmenden, die sich nicht impfen ließen (relatives Risiko [RR] 3,21, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,19-52,25). Es gab keinen Anstieg des spezifischen Rückfallrisikos in Verbindung mit der Art des Impfstoffs oder der Diagnose. Der Vergleich mit dem dreimonatigen Kontrollzeitraum vor der Impfung ergab ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall nach der Impfung (RR 4,00, 95% CI 1,35-11,82), das auf CIDP-Patienten beschränkt war (RR 3,25, 95% CI 1,07-9,84). Das Sicherheitsprofil der SARS-CoV-2-Impfung war durch kurzfristige, leichte bis mäßige lokale und systemische Nebenwirkungen gekennzeichnet. Die Impfung gegen COVID-19 bei CIDP- und MMN-Patienten scheint nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv verbunden zu sein, obwohl bei CIDP-Patienten ein leicht erhöhtes Risiko im Vergleich zu den drei Monaten vor der Impfung festgestellt wurde [57].

In Deutschland wurde eine Längsschnittstudie mit Fragebögen in einer prospektiven Kohorte immunvermittelter Neuropathien zu zwei Zeitpunkten der Pandemie durchgeführt: Mai-Juli 2021 und Mai-Juli 2022. Die Kohorte bestand aus 73 Betroffenen (55 männlich), Durchschnittsalter 62 Jahre, 68 mit CIDP, 5 mit anderen Immunneuropathien. Im Jahr 2021 berichteten 19,2 % über eine verringerte Anzahl von Arzt-Patienten-Kontakten, 13,7 % im Jahr 2022. Dennoch verschlechterte sich die Gesamtsituation der Gesundheitsversorgung von 2021 bis 2022: 15,1 % berichteten über eine reduzierte Gesamtversorgung im Jahr 2021, 26,0 % im Jahr 2022. Im Jahr 2021 gaben 29,4 % an, keine Physio-/Beschäftigungstherapie zu erhalten, 2022 waren es 34,4 %. Ein Wechsel der immunmodulatorischen Behandlung und eine Verlängerung der Behandlungsintervalle waren 2022 häufiger (38,4%) als 2021 (27,4%). Insgesamt traten 12 COVID-19-Infektionen auf, die in der Regel nur leichte Symptome zeigten. Die Rate der vollständig geimpften Patienten lag im Mai-Juli 2021 und 2022 bei 61,6 % bzw. 98,6 %. Es wurden nur geringe Nebenwirkungen nach der Impfung gemeldet. Somit hatte sich trotz Abschwächung der COVID-19-Beschränkungen von 2021 bis 2022 die gesundheitliche Situation Betroffener in dieser Zeit verschlechtert. Gründe dafür könnten die internationale Verknappung von Immunglobulinen während der Pandemie und die eingeschränkte Physio-

/Ergotherapie aufgrund anhaltender regulatorischer Beschränkungen sein. Die Impfquote war im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung hoch, und CIDP schien kein Risikofaktor für schwere SARS-CoV-2-Infektionen zu sein [58].

Small fiber Neuropathie nach COVID-19

Zwei kleine retrospektive Studien, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurden, untersuchten, ob die autonomen und sensorischen Symptome von Post-CoVid-19-Patienten auf eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN) zurückgeführt werden können. Die erste Studie umfasste 13 Patienten (8 Frauen und 5 Männer), die im März/April 2020 eine akute COVID-19-Infektion hatten und 0-2 Monate später Parästhesien entwickelten. Die Patienten wurden mittels EMG und Neurographie sowie zwei Stanzbiopsien vom Oberschenkel zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IEFND) untersucht [59]. Von den 13 Patienten hatte nur einer eine schwere COVID-19-Infektion gehabt. Orthostatische Beschwerden berichteten 7 der 13 Teilnehmenden; in 3 Fällen waren autonome Funktionstests auffällig. Eine verminderte IEFND wurde bei 46 % (6 von 13; alle weiblich) festgestellt. Die meisten Teilnehmenden mit normalen Biopsieergebnissen zeigten bei der neurologischen Untersuchung keine objektivierbaren sensiblen Auffälligkeiten. In die zweite Studie wurden 17 Personen (11 Frauen und 6 Männer) aufgenommen, die zwischen Februar 2020 und Januar 2021 an COVID-19 erkrankten und 0,1 bis 14,9 Monate nach Ausbruch der COVID-Infektion neue Neuropathiesymptome zeigten; auch hier hatte nur einer eine schwere COVID-19-Infektion [60]. In dieser Kohorte zeigten 16,7 % der elektrodiagnostischen Untersuchungen Auffälligkeiten, während 62,5 % der Hautbiopsien an den Unterschenkeln und 50 % der Biopsien an den Oberschenkeln eine reduzierte IEFND aufwiesen. Die klinisch-pathologische Bewertung wurde mit erheblicher Verzögerung durchgeführt. Daher ist es möglich, dass bei einigen Betroffenen in der Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und der Bewertung der intradermalen Nervenfasern eine teilweise oder vollständige Regeneration der kleinen Fasern eintrat, was zu falsch-negativen Testergebnissen führte.

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 [61]. 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 [62]. Bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten/-Patientinnen treten frühmotorische Defizite auf, die auf eine CIP und CIM zurückzuführen sein könnten [63–66].

Differenzialdiagnostisch treten Symptome eines GBS **vor** denen einer ICUAW auf, sodass bei frühen Manifestationen stets die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Diagnostik

Bei ambulanten Patientinnen und 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, Hautbiopsie) durchgeführt werden. Auf Intensivstationen kann ein Bedside-EMG unter Beachtung der Hygienemaßnahmen durchgeführt werden. Eine MRT der Muskulatur ist aufgrund des hohen Aufwands, verbunden mit einem erhöhten Patientenrisiko bei intensivpflichtigen Patientinnen und 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 [29, 67].

Therapie

Die Therapieempfehlungen für inflammatorische und autoimmune 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/Fampridin) 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/der Patientin und der Anamnese ggf. indiziert werden [67–70].

Für alle Patienten/Patientinnen gelten die gleichen Risikoabwägungen und Impfempfehlungen (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/Patientinnen oder allgemein bei neu aufgetretenen respiratorischen Symptomen wird eine telefonische oder telemedizinische Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin und dem Beatmungspflegeteam empfohlen. Die Entscheidung über die Einleitung einer ambulanten oder stationären Diagnostik und Therapie wird individuell getroffen [67–70].

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/Patientinnen flächendeckend telefonisch und videogestützt oder direkt persönlich 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 [67–70].

Wichtig für Ärztinnen und Ärzte in der Notaufnahme und Intensivstation ist bei der Entscheidung zur Aufnahme, Eskalation oder Beendigung einer Behandlung bei neuromuskulär Erkrankten und COVID-19-Infektion die Einbeziehung neuromuskulärer Spezialistinnen/Spezialisten und der Pneumologie [67–70].

Aufgrund der Einhaltung der allgemeinen Hygienevorschriften mit Selbstisierungsmaßnahmen haben sich nur wenige neuromuskuläre Patienten/Patientinnen in Deutschland während der Pandemie 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 und Patientinnen zu keinem massiv erhöhten Risiko für die Entwicklung einer

schweren COVID-19-Erkrankung. Todesfälle von ALS- und Myasthenie-Betroffenen 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 Siati 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, Alfshawy 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, Delette 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, Drosten 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. Camargo-Coronel A, Quiñones-Moya H, Hernández-Zavala MR, Hernández-Vázquez JR, Vázquez-Zaragoza MÁ. (2023) Idiopathic inflammatory myopathies linked to vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Reumatismo*. 2023 8;75(1).
 24. Dey M, R N, Nikiphorou E, Sen P, Saha S, Lilleker JB, Agarwal V, Kardes S, Day J, Milchert M, Joshi M, Gheita T, Salim B, Velikova T, Gracia-Ramos AE, Parodis I, Selva O'Callaghan A, Kim M, Chatterjee T, Tan AL, Makol A, Nune A, Cavagna L, Saavedra MA, Shinjo SK, Ziade N, Knitza J, Kuwana M, Distler O, Barman B, Singh YP, Ranjan R, Jain A, Pandya SC, Pilania RK, Sharma A, Manoj MM, Gupta V, Kavadihanda CG, Patro PS, Ajmani S, Phatak S, Goswami RP, Chowdhury AC, Mathew AJ, Shenoy P, Asranna A, Bommakanti KT, Shukla A, Pande AR, Chandwar K, Pauling JD, Wincup C, Üsküdar Cansu D, Zamora Tehozol EA, Rojas Serrano J, García-De La Torre I, Del Papa N, Sambataro G, Fabiola A, Govoni M, Parisi S, Bartoloni Bocci E, Sebastiani GD, Fusaro E, Sebastiani M, Quartuccio L, Franceschini F, Sainaghi PP, Orsolini G, De Angelis R, Danielli MG, Venerito V, Trabocco LS, Hoff LS, Kusumo Wibowo SA, Tomaras S, Langguth D, Limaye V, Needham M, Srivastav N, Yoshida A, Nakashima R, Sato S, Kimura N, Kaneko Y, Loarce-Martos J, Prieto-González S, Gil-Vila A, Gonzalez RA, Chinoy H, Agarwal V, Aggarwal R, Gupta L (2023). COVAD Study Group. Higher risk of short term COVID-19 vaccine adverse events in myositis patients with autoimmune comorbidities: results from the COVAD study. *Rheumatology (Oxford)*. 2;62(5):e147-e152.
 25. Huber M, Rogozinski S, Puppe W et al (2020) Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient. *Front Neurol* 11:576153.
 26. 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>.
 27. 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.
 28. 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.
29. 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.
 30. De León AM, Aban I, McPherson T, Granit V, Benatar M, Cutter G, Lee I. (2023) Impact of the COVID-19 pandemic on patients with myasthenia gravis: A survey of the Myasthenia Gravis Foundation of America MG patient registry. *Muscle Nerve* 67(1):25-32.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Diez-Porras 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.
 36. 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.
 37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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).
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC (2021) SARS-CoV-2-associated Guillain-Barre syndrome in 62 patients. *Eur J Neurol* 28(1):e10-e12.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. McKean N, Chircop C (2021) Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep* 14(7):e244125.
55. 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.
56. Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, Luijten LWG, Kok WM, Eftimov F, Wieske L, Goedee HS, van der Pol WL, Blomkwist-Markens PH, Horemans AMC, Jacobs BC, van Doorn PA. (2023) SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology.* 100(2):e182-e191.

57. Doneddu PE, Briani C, Cocito D, Manganelli F, Fabrizi GM, Matà S, Mazzeo A, Fazio R, Benedetti L, Luigetti M, Inghilleri M, Ruiu E, Siciliano G, Cosentino G, Marfia GA, Carpo M, Filosto M, Antonini G, Notturmo F, Sotgiu S, Cucurachi L, Dell'Aquila C, Bianchi E, Rosso T, Giordano A, Fernandes M, Campagnolo M, Peci E, Spina E, Tagliapietra M, Sperti M, Gentile L, Strano C, Germano F, Romozzi M, Moret F, Zarbo IR, Viola DV, Vegezzi E, Mataluni G, Cotti-Piccinelli S, Leonardi L, Carta A, Nobile-Orazio E; INCLUSIVE Study Group (2023). Risk of disease relapse, safety and tolerability of SARS-CoV-2 vaccination in patients with chronic inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol.* 30(7):1907-1918.
58. Hieke A, Spenner M, Schmitz F, Schumacher A, Schröder M, Klimas R, Sgodzai M, Brünger J, Grüter T, Gold R, Pitarokoili K, Fisse AL, Motte J. (2023) The impact of the SARS-CoV-2-pandemic on patients with chronic inflammatory neuropathies: results from the German INHIBIT register. *J Neurol.* 270(4):1815-1822.
59. Abrams, R.M.C., Simpson, D.M., Navis, A., Jette, N., Zhou, L., and Shin, S.C. (2022). Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle Nerve* 65, 440-443.
60. Oaklander, A.L., Mills, A.J., Kelley, M., Toran, L.S., Smith, B., Dalakas, M.C., and Nath, A. (2022). Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 9, e1146.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. AANEM (2020) COVID-19-website: <https://www.aanem.org/Practice/COVID-19-Guidance>. Zugegriffen: 30.06.2023.
69. 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.
70. <https://www.worldmusclesociety.org/news/view/150>. Zugegriffen: 30.06.2023.

7 Neurologische Intensivmedizin

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

Definition

Eine klinisch schwerwiegende neurologische Beteiligung bei COVID-19 betrifft besonders die neurologische Intensivtherapie. Hierunter fallen z. B. Enzephalitis, Enzephalopathie, Status epilepticus, ausgedehnte oder multiple ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle und das Guillain-Barré-Syndrom [12].

Das Nervensystem kann direkt und indirekt miteinbezogen werden, wobei Letzteres vermutlich zahlenmäßig überwiegt. Diese Unterscheidung ist für die diagnostische und therapeutische Versorgung wichtig, auch für die Prognose der COVID-19-Patienten. Die Kenntnis neurologischer Beteiligungen kann für die Strategie der supportiven Intensivtherapie eine Rolle spielen. So könnten manche Therapieformen wie ECMO in Unkenntnis von z. B. ausgedehnten Hirninfarkten ungünstig verlaufen. So zeigte ein systematischer Review von 54 Studien zu neurologischen Komplikationen bei 3347 Intensivpatienten, die venovenöse ECMO erhielten, eine hohe Rate (11%) von intrazerebralen Blutungen, und das Auftreten von neurologischen Komplikationen war mit einem mehr als verdoppelten Risiko zu versterben assoziiert [13]. Neurologische Manifestationen von COVID-19 können in der schwerwiegenden, pulmonal dominierten Intensivsituation maskiert bleiben. Deshalb muss aktiv nach einer Beteiligung des zentralen oder peripheren Nervensystems gesucht werden. Neurokognitive Langzeit-Folgen einer bei COVID-19-Infektion erforderlichen Intensivtherapie fanden sich bei einer Studie von 282 Überlebenden bei einem Drittel der Betroffenen [14], und dürften über vermutlich primär neuroinflammatorische Mechanismen erhebliche Implikationen für Post-COVID-Beschwerden haben, besonders, wenn im Rahmen eines ARDS ein Delir oder eine Enzephalopathie aufgetreten waren [15].

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 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 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 hirnversorgenden Gefäße erfolgen. Bei manchen Patienten/Patientinnen, 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 deliranten Symptomen wurden nach Beendigung der intensivmedizinischen Behandlung Veränderungen in der kranialen MRT beobachtet. Diese Patienten/Patientinnen hatten klinisch Pyramidenbahnzeichen und zum Teil nach Entlassung ein Dysexekutivsyndrom. Die MRT zeigte in einigen Fällen eine Anreicherung der Leptomeningen und eine frontale Hypoperfusion, aber auch kleine akute ischämische Infarkte [5].

Zusätzlich zu derartigen MRT-Veränderungen wurden auch kortikale, subkortikale und tiefer gelegene Veränderungen in den FLAIR-Sequenzen beschrieben [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 erhöhtem intrakranielltem Druck erleichtern [10, 11].

Literatur

1. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis CS3- Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19– Living Guideline, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/113-001LG.html>, letzter Zugriff 01.12.2022.
2. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delir-Management in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_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.
12. Dimitriadis K, Meis J, Neugebauer H, et al. Neurologic manifestations of COVID-19 in critically ill patients: results of the prospective multicenter registry PANDEMIC. *Crit Care.* 2022 Jul 16;26(1):217. doi: 10.1186/s13054-022-04080-3.
13. Li CMF, Deng XD, Ma YFM, et al. *Crit Care Explo* 2023, 5 (4), doi 10.1097/CCE.0000000000000887.
14. Godoy-Gonzalez M, Navarra-Venatura G, Goma G, et al. Objective and subjective cognition in survivors of COVID-19 one year after ICU discharge: the role of demographic, clinical and emotional factors. *Crit Care* 2023, 27: 188, doi 10.1186, s13054-023-04478-7.
15. Onani K, Fukushima H, Matsuishi K. COVID-19 delirium and encephalopathy: Pathophysiology assumed in the first 3 years of the ongoing pandemic. *Brain Disorders* 2023, 10, 100074.

8 Neurologische Manifestationen Post-COVID-19

Bearbeitet von Christiana Franke und Harald Prüß, Berlin

Definition und Inzidenz

Ein so genanntes Post-COVID-19-Syndrom liegt definitionsgemäß 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 kann. 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]. Auch internationale Gesundheitsorganisationen wie WHO, CDC („Centers for Disease Control and Prevention“), NICE („National Institute for Health and Care Excellence“) und andere verwenden bis heute unterschiedliche Begrifflichkeiten und keine übereinstimmenden Definitionen. Wegen der Heterogenität der Symptome wird zwischenzeitlich oft der Begriff Post-COVID-19-Condition (PCC) bevorzugt eingesetzt.

Betroffen sind sowohl Betroffene, die COVID-19 mit einem milden bis moderaten Verlauf durchgemacht haben und in häuslicher Quarantäne verblieben sind, als auch Patientinnen/Patienten, die im Krankenhaus aufgenommen werden mussten oder sogar intensivpflichtig behandelt wurden [3, 4, 5]. Die globale Prävalenz von PCC wird in einer Metaanalyse insgesamt mit 43 % angegeben, mit 54 % bei Betroffenen, die während der Akutinfektion hospitalisiert werden mussten, und mit 34 % der Patientinnen/Patienten, die in häuslicher Quarantäne verbleiben konnten [53]. Gemäß WHO Angaben entwickeln etwa 10% aller COVID-19 Erkrankter PCC (57). Nach Einschätzung des „Department of Epidemiology & Biostatistics der University of California“ in San Francisco, führt die bisherige epidemiologische Forschung zur Prävalenz von Long/Post COVID durch zu weit gefasste Falldefinitionen und aufgrund des Fehlens von geeigneten Kontrollgruppen zu einer starken Risikoüberschätzung (Høeg TB, Ladhani S, Prasad V. How methodological pitfalls have created widespread misunderstanding about long COVID. *BMJ Evidence Based Medicine* 2023; <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/early/2023/08/10/bmjebm-2023-112338.full.pdf>).

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/-Probandinnen auftreten [35]. So gaben 12–16 Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion 5,0 % der Patientinnen/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 %).

Wenn Patientinnen/Patienten, die wegen der SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden mussten, nach 6 Monaten mit entsprechenden Kontrollpatienten/-patientinnen verglichen wurden, die wegen einer Nicht-COVID-19-Erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert wurden, unterschieden sich die neuropsychiatrischen Ergebnisse nicht, mit Ausnahme der Anosmie, die nach COVID-19 viermal häufiger auftrat [54]. Die fehlende Kontrollgruppe in den meisten publizierten Studien birgt das Risiko der Überschätzung des PCC-Risikos. Psychische und soziale Faktoren wie die aktuelle Lebenssituation von Betroffenen müssen unbedingt berücksichtigt werden.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage lassen sich folgende 6 Aussagen treffen:

1. Die Definition von Long-COVID und Post-COVID beruht auf dem zeitlichen Zusammenhang mit der Akutinfektion. Patientinnen/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 der Post-COVID-19-Beschwerden sind unbekannt. Diskutiert werden metabolische Veränderungen, eine endothelial-mikrozirkulatorische Dysregulation, eine (unspezifische) postinfektiös fortbestehende Entzündung, (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen sowie psychische Faktoren.
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. Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen, Störung des planerischen Denkens oder der Sprache, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patientinnen/Patienten auch noch viele

Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion beschrieben. Eine umfassende Diagnostik ist anzustreben.

5. Es existiert aktuell keine kausale Therapie. Bestehen Hinweise auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus, kann eine immunmodulatorische Therapie erwogen werden.
6. Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die im Rahmen eines Post-COVID-19-Syndroms auftreten können, ist eine interdisziplinäre Behandlung mit somatischer und psychiatrischer/psychosomatischer Expertise in der Versorgung der Patientinnen/Patienten anzustreben.

Pathophysiologie

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, u.a. psychische Faktoren, metabolische und Neurotransmitter-vermittelte Veränderungen, eine endothelial-mikrozirkulatorische Dysregulation, eine (unspezifische) postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen [6, 58]. Für einen Nervenzelluntergang, gemessen an neuronalen Degenerationsmarkern, oder eine intrathekale SARS-CoV-2-Antikörperproduktion als Ursache für die neurologischen Manifestationen gibt es keinen Hinweis [7, 8].

Mittels der 18FDG-PET ([18F]-Fluordesoxyglucose-Positronenemmissions-Tomographie) wurde bei 10/15 Long-COVID-Patientinnen/-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 8 Patientinnen/Patienten über sechs Monate zeigte sich eine Symptomverbesserung mit weitgehender Normalisierung des Hirnstoffwechsels in der PET. Longitudinale MRT-Studien konnten Veränderungen in der Struktur des präfrontalen Kortex und der parahippokampalen Regionen nachweisen [55].

Eine prospektive MRT-Beobachtungsstudie im Kontrollgruppendesign zeigte bei primär Gesunden, die zwischenzeitlich an COVID-19 erkrankt waren, eine Verschlechterung kognitiver Leistungen und eine reduzierte Dicke der grauen Substanz im orbitofrontalen und parahippokampalen Gyrus sowie auch insgesamt eine leichte Hirnsubstanzminderung [37]. Diese Veränderungen blieben auch nachweisbar, wenn die Subgruppe stationär behandelte COVID-19-Betroffener von der Analyse ausgeschlossen wurde.

Erfahrungen mit der SARS-1-Pandemie zeigten bereits, dass einzelne Patientinnen/Patienten sehr lang anhaltende 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 Patientinnen/Patienten ohne spezielle Behandlung in den ersten 12 Wochen nach der Akutinfektion ein.

Das Risiko von (zerebro-)vaskulären Erkrankungen wie ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) ist im ersten Jahr nach COVID-19 um bis zu 50 % erhöht [56]. Aber auch epileptische Anfälle, Myelitiden und peripher-neurologische Erkrankungen wie ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnervenausfälle, Myositiden und Plexopathien [15, 16, 17, 18] werden im Anschluss an die Akutinfektion berichtet. Auch eine autoimmune Enzephalomyelitis wurde 3 Monate nach COVID-19 beobachtet [19].

Eine interdisziplinäre Behandlung unter Einbeziehung von internistischer, psychosomatischer und psychiatrischer Expertise ist sinnvoll. Besteht führend belastungsabhängige Dyspnoe, sollte eine pulmonologische 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 von Post-COVID-19-Beschwerden eingrenzen lassen. Ob eine Vakzinierung nach Auftreten der Beschwerden zu einer Besserung der Post-COVID-19-Symptomatik führt, ist unzureichend untersucht, wobei Daten aus dem Vereinigten Königreich [38] und Israel [39]

einen gewissen protektiven Effekt von mindestens zwei Dosen eines mRNA-Vakzins nahelegen.

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 Patientinnen/Patienten sowohl bei initial leichten als auch bei schweren COVID-19-Verläufen [20, 21, 41]. 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. Die Fatigue ist auch Leitsymptom des mitunter postinfektiös bei unterschiedlichen Pathogenen auftretenden chronischen Erschöpfungssyndroms (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS), welches in seinem klinischen Erscheinungsbild, vor allem der postexerzitionellen Malaise (PEM), Überlappungen mit Post-COVID-19- bzw. Long-COVID-Beschwerden aufweist [42–47].

Bei stationär behandelten COVID-19-Betroffenen waren kognitive Leistungen im Vergleich zu ebenfalls stationär versorgten Kontrollpersonen (ohne COVID-19) bei einer Nachuntersuchung nach 6 Monaten zwar im Vergleich zum Entlassungszeitpunkt gebessert [48], aber im Mittel immer noch geringer als bei den Kontrollpersonen.

Diagnostik

Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung inklusive des Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Tests erfolgen. Dabei sollte insbesondere auf Defizite des visuellen Gedächtnisses geachtet werden, welche bei Patientinnen/Patienten mit Post-COVID-19 gehäuft aufzutreten scheinen [49]. Bei Auffälligkeiten im Screening sollten die Untersuchung von Serum und ggf. auch Liquor auf ZNS-Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene, eine zerebrale Bildgebung mittels kranialer MRT 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 antinukleären Antikörpern (ANA) könnte Hinweis auf eine autoimmune Genese sein [23]. Die akute COVID-19-Erkrankung kann zu einer Erniedrigung des Serotoninspiegels führen, die bei Post-COVID-Beschwerden anhält. Der beobachtete periphere Serotoninmangel wird auf Virus-RNA-induzierte Typ-I-Interferone zurückgeführt, welche die Aufnahme des Serotonin-Vorläufers Tryptophan im Darm reduzieren, sowie auf eine Verminderung der Serotoninspeicher durch Thrombozytenüberaktivierung mit Thrombozytopenie (Wong AC, Devason AS, Umana IC et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell. 2023 Oct 9:S0092-8674(23)01034-6 [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(23\)01034-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867423010346%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(23)01034-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867423010346%3Fshowall%3Dtrue)).

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 die Gabe von Kortikoiden, intravenösen Immunglobulinen oder therapeutischer Apherese in Abhängigkeit von Risiko und Nutzen im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Effektivität einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Fatigue gezeigt [50]. Weitere nicht-medikamentöse Therapieansätze wie Entspannungsverfahren, moderate körperliche und kognitive Belastung, angepasst an die individuelle Symptomatik, und Unterstützung eines adäquaten Coping-Verhaltens sollten, ggf. unterstützt durch psychotherapeutische Verfahren, zur Anwendung kommen.

Kopfschmerzen

Eine Metaanalyse von Kohortenstudien 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 bei Post-COVID-19 [25].

Diagnostik

Zur Einschätzung 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] und geht häufiger mit Parosmien und Phantosmien einher.

Diagnostik

Eine Hyposmie/Hypgeusie oder Anosmie/Ageusie sollte über eine Testung (z. B. mit dem SS-16-Item-Sniffin'-Sticks-Test bzw. Schmecktestung) objektiviert werden. Neben einer neurologischen und/oder einer HNO-ärztlichen Vorstellung mit Anamnese (u. a. auch hinsichtlich konkurrierender/alternativer Ursachen) und Untersuchung können 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]. Als mögliche Ursache für Muskelschmerzen

wurde eine langsamere Virus-RNA-Clearance von mehr als 28 Tagen nach der Akutinfektion beschrieben [51]. Neuropathien (z. T. mit neuropathischen Beschwerden) werden ebenfalls berichtet [52].

Diagnostik

Nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung ist eine laborchemische Untersuchung des Serums mit Bestimmung von CRP, Myoglobin, Kreatinkinase und Myositis-Antikörpern, ggf. auch eine Liquoruntersuchung sinnvoll. Eine elektrophysiologische Diagnostik (NLG und EMG) ist gemäß der existierenden DGN-Leitlinie indiziert [30, 31, 32].

Therapie

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

Zusammenfassung

Neurologische Manifestationen treten häufig bei Patientinnen und Patienten nach SARS-CoV-2 Infektion auf, vor allem Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien (z. T. mit neuropathischen Beschwerden) [52]. Eine umfassende – ggf. interdisziplinäre – Diagnostik sollte bei Patientinnen und Patienten eingeleitet werden, die länger als 3 Monate nach der Akutinfektion noch über residuelle oder neu aufgetretene Symptome klagen. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht, die symptomatische Therapie erfolgt gemäß den Leitlinien der DGN. Eine frühzeitige und parallel eingeleitete psychosomatische Mitbehandlung sollte den Patientinnen und Patienten stets angeboten werden.

Falls eine Immunbeteiligung nachgewiesen wird, kann eine immunmodulatorische Therapie unter kontrollierten Bedingungen erwogen werden. Placebokontrollierte, doppelverblindete Studien zu Kortikoiden und Immunabsorption bei Patienten/Patientinnen mit führend kognitiven Defiziten und Fatigue sind gestartet.

Literatur

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, Condition WHOCCDWGoP-C. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e7.
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; 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.000000000010111. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546655.
8. Schweitzer F, Goeraci 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, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Bobbert T, Spranger J, Volk HD, Skurk C,

- Konietschke F, Paul F, Behrends U, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022 Aug 30;13(1):5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6. Erratum in: *Nat Commun.* 2022 Oct 12;13(1):6009. PMID: 36042189; PMCID: PMC9426365.
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. Huart 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-Lüssen 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/technicalarticleupdateestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/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/II/017-050.html>. Zugegriffen: 30.06.2020.
37. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Mar 7. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5. Epub ahead of print.
38. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, Canas LS, Graham MS, Klaser K, Modat M, Murray B, Kerfoot E, Chen L, Deng J, Österdahl MF, Cheetham NJ, Drew DA, Nguyen LH, Pujol JC, Hu C, Selvachandran S, Polidori L, May A, Wolf J, Chan AT, Hammers A, Duncan EL, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):43-55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
39. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.22268800v2>
41. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared with Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. Published online March 23, 2022. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
42. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.
43. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Alvarado MDR. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci*. 2021 Jun 8;11(6):760. doi: 10.3390/brainsci11060760. PMID: 34201087; PMCID: PMC8227652.

44. Vink M, Vink-Niese A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2020 Dec 11;8(4):552. doi: 10.3390/healthcare8040552. PMID: 33322316; PMCID: PMC7764131.
45. Newman M. Chronic fatigue syndrome and long covid: moving beyond the controversy. *BMJ*. 2021 Jun 23; 373: n1559. doi: 10.1136/bmj.n1559. PMID: 34162532.
46. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov RN, Gainetdinov RR, Tselmin S, Kanczkowski W, Müller GM, Achleitner M, Wang J, Licinio J, Bauer M, Young AH, Thuret S, Bechmann N, Straube R. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):34-37. doi: 10.1038/s41380-021-01148-4. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34140635; PMCID: PMC8209771.
47. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) – A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 26;57(5):418. doi: 10.3390/medicina57050418. PMID: 33925784; PMCID: PMC8145228.
48. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared with Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. Published online March 23, 2022. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
49. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, August D, Hilger H, Stete K, Gerstacker K, Arndt S, Rau A, Urbach H, Rieg S, Wagner D, Weiller C, Meyer PT, Hosp JA. Neuropsychologic Profiles and Cerebral Glucose Metabolism in Neurocognitive Long COVID Syndrome. *J Nucl Med*. 2022 Jul;63(7):1058-1063. doi: 10.2967/jnumed.121.262677.
50. Kuut TA, Müller F, Csorba I et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy targeting severe fatigue following COVID-19: results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2023 May 8: ciad257. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad257/7157021>
51. Antar ARR, et al. Long COVID brain fog and muscle pain are associated with longer time to clearance of SARS-CoV-2 RNA from the upper respiratory tract during acute infection. *Front. Immunol.*, 28 April 2023; 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147549>

52. Odozor CU, Kannampallil T, Ben Abdallah A, Roles K, Burk C, Warner BC, Alaverdyan H, Clifford DB, Piccirillo JF, Haroutounian S. Post-acute sensory neurological sequelae in patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID-PN observational cohort study. *Pain*. 2022 Mar 24. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002639. Epub ahead of print.
53. Chen Chen, Hauptert SR, Zimmermann L et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review, *The Journal of Infectious Diseases*, 2022; jiac136, Published: 16 April 2022. <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiac136/6569364?login=false>).
54. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared with Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. March 23, 2022. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2790554>).
55. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022 Mar 7. <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04569-5>).
56. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*, 28(3), 583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
57. World Health Organization. (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>. Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
58. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron*. 2022 Nov 2;110(21):3484-3496. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.006.

9 Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge einer COVID-19-Erkrankung

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 aus pragmatischen Gründen zwei auch empirisch belegte Subgruppen von Long-/Post-COVID-19-Patienten/-Patientinnen zu unterscheiden [1], die wegen alltags- und/oder berufsrelevanter Körperfunktionsstörungen der neurologischen rehabilitativen Behandlung bedürfen [2]:

Gruppe A. neurologische Körperfunktionsstörungen, die – häufiger nach schweren bis kritischen Verläufen – seit der Akutphase fortbestehen, und

Gruppe B. Patienten/Patientinnen, 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 [2, 3, 4].

Bei Gruppe A bestehen im Rahmen schwerer und kritischer Verläufe einer COVID-19-Erkrankung interindividuell unterschiedliche Kombinationen aus Lähmungen, kognitiven und emotionalen Störungen teilweise über lange Zeit fort und bedürfen der neurologischen (Früh-)Rehabilitation, sowohl primär postakut [5, 6], teilweise mit Beatmungsentwöhnungsbedarf [7], als auch im weiteren Verlauf bei Persistenz von Funktionsstörungen, die sich durch die poststationär anschließende ambulante Behandlung nicht ausreichend verbessern lassen. Ein Jahr nach intensivpflichtiger COVID-19-Erkrankung beklagen noch $\frac{3}{4}$ der Überlebenden physische Einschränkungen, $\frac{1}{4}$ emotionale Belastungen und $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{3}$ (objektivierbare) kognitive Leistungsminderungen [1, 8], wobei die

Lebensqualität 1 Jahr nach COVID-19 besonders bei initialer Beatmungspflichtigkeit noch stärker erniedrigt ist [9]. Die Zustände ähneln einerseits anderen intensivpflichtigen Erkrankungen mit konsekutivem „Post Intensive Care Syndrom, PICS“; zudem können in Zusammenhang mit COVID-19 spezifische Erkrankungen wie Schlaganfälle, Enzephalopathien, Enzephalomyelitiden, Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnerven-Neuritiden, Myositiden und Plexopathien auftreten, die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

Patienten/Patientinnen der Gruppe B charakterisiert, dass der initiale COVID-19-Verlauf nicht schwer oder kritisch war und dennoch im Weiteren trotz guten Überwindens 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 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) [10, 11, 12]. Dabei lassen sich innerhalb der Gruppe B nochmals Symptomcluster feststellen mit (a.) Chronic Fatigue Syndrom mit Kopfschmerzen und kognitiven Problemen (häufiger die Bereiche Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen und Wiedererkennen betreffend), (b.) Atemprobleme mit Husten und Dyspnoe, (c.) chronisches Schmerzsyndrom mit Arthralgien, und (d.) neurosensorisches Syndrom mit Riech- und Schmeckstörung [13]. Eine neurologische Rehabilitation benötigt insbesondere die Untergruppe mit Fatigue, Kopfschmerzen und kognitiven Problemen.

Die Diagnose COVID-19-bedingter kognitiver Störungen bedarf der Absicherung der stattgehabten SARS-CoV-2-Infektion und einer psychometrischen Objektivierung kognitiver Leistungseinbußen. Davon abzugrenzen sind subjektive kognitive Beschwerden ohne objektivierbare Befunde, wie sie häufiger von Personen mit emotionalen Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörungen) beklagt werden [1,2].

Der neurorehabilitative Behandlungsbedarf sollte früh nach der Akutbehandlung und auch im Verlauf (z. B. nach 3–6 Monaten) evaluiert werden. Denn nach

COVID-19 werden sowohl im frühen postakuten Stadium als auch einige Monate danach Krankheitsfolgen berichtet [14].

Ein mehrwöchiges körperliches Training niedriger und moderater Intensität, auch kombiniert mit Atemmuskulaturtraining kann zur Förderung von Kraft, Ausdauer und Symptomlast bei Personen mit Post-COVID-19 nach primär mildem Verlauf (ohne schwere PEM; siehe unten) empfohlen werden [15].

Bei im Vordergrund stehender Fatigue-Symptomatik kann auch durch kognitive Verhaltenstherapie zur therapeutischen Modifikation Fatigue-begünstigender Faktoren [16] gute Funktions- und Teilhabeverbesserungen erreicht werden.

Reichen die ambulanten Maßnahmen individuell nicht aus, sollte eine neurologische Rehabilitation initiiert werden. Auch sind Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben zu prüfen, wenn bei Post-COVID die Teilhabe am Arbeitsleben gefährdet ist, was häufiger bei kognitiven Einschränkungen der Fall ist [17].

Ein Training zur Förderung der Belastbarkeit stößt bei Post-Covid-Betroffenen mit einer ausgeprägten beanspruchungsinduzierten Symptomverschlimmerung („Post-Exertional Malaise, PEM“) nach körperlicher oder geistiger im Rahmen einer postviralen Fatigue auf enge Grenzen. Therapeutische Maßnahmen müssen bei PEM insbesondere darauf ausgerichtet sein, Betroffene im Umgang mit der Erkrankung in Bezug auf ihren Alltag wie auch die soziale Teilhabe zu schulen. Anleitung zum Selbstmanagement ist ein zentrales Element jeder Maßnahme für diese Personengruppe („Pacing“) [18]. Im Falle einer Rehabilitation ist ein individuelles Monitoring für PEM zu gewährleisten, um die Maßnahmen ggf. an die reduzierte Belastbarkeit anzupassen; bei stark ausgeprägter PEM sind ggf. die Voraussetzungen für eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme individuell nicht gegeben.

Empfehlungen bei 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-bedingten 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 daraus resultierenden Teilhabe einschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegenzuwirken.

- 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.
- Die diagnostische Abklärung einer kognitiven Störung nach COVID-19 sollte sowohl subjektive wie auch psychometrisch objektive kognitive Leistungsminderungen zumindest der Bereiche Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen und Wiedererkennen umfassen wie auch mögliche emotionale Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörungen).
- Zur Behandlung einer postviralen Fatigue nach COVID-19 Fatigue (ohne ausgeprägte Post-Exertional Malaise, PEM) sollten individualisierte Angebote eines körperlichen Trainings und ggf. Atemtrainings sowie eine kognitive Verhaltenstherapie zur therapeutischen Modifikation Fatigue-begünstigender Faktoren angeboten werden.
- Bei ausgeprägter Post-Exertional Malaise, PEM sollten Behandlungs- und Rehabilitationsmaßnahmen insbesondere darauf ausgerichtet sein, Patientinnen und Patienten im Umgang mit der Erkrankung zu schulen, Anleitung zum Selbstmanagement zu geben und die soziale Teilhabe zu fördern.

Literatur

1. Godoy-González M, Navarra-Ventura G, Gomà G, et al. Objective and subjective cognition in survivors of COVID-19 one year after ICU discharge: the role of demographic, clinical, and emotional factors. *Crit Care*. 2023 May 15;27(1):188. doi: 10.1186/s13054-023-04478-7.
2. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-008.html>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
4. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, Westerhof B, Rettig TCD, Jacobs C, van Santen S, Slooter AJC, van der Woude MCE, van den Boogaard M, Zegers M. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):559-565. doi: 10.1001/jama.2022.0040.
9. Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, et al. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2023;49:166-77.
10. 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>.
11. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht 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.
12. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared with Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. Published online March 23, 2022. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
 13. Gentilotti E, Górska A, Tami A et al. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *eClinicalMedicine* 2023; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102107>
 14. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10): e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
 15. Jimeno-Almazán A, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz BJ, Courel-Ibáñez J, Pallarés JG. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Jan 1;134(1):95-104. doi: 10.1152/jappphysiol.00489.2022
 16. Kuut TA, Müller F, Csorba I, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy targeting severe fatigue following COVID-19: results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2023 May 8:ciad257. doi: 10.1093/cid/ciad257. Epub ahead of print.
 17. Perlis RH, Lunz Trujillo K, Safarpour A, Santillana M, Ognyanova K, Druckman J, Lazer D. Association of Post-COVID-19 Condition Symptoms and Employment Status. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2256152. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.56152.
 18. World Health Organization (2023) Clinical management of COVID-19: living guideline, 15 August 2023. Geneva: WHO (WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2) (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>; abgerufen 25.08.2023)

10 COVID-19-Impfungen

Bearbeitet von Jörg B. Schulz, Aachen

Zu den COVID-19-Impfungen lassen sich folgende 6 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/Patientinnen 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/-patientinnen 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten. Hierbei sind mögliche Durchbruchinfektionen zu berücksichtigen.
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.
6. Ein leicht vermehrtes Auftreten von Guillain-Barré-Syndromen wurde nur nach Impfung mit Vaxzevria® beobachtet, aber nicht mit den anderen Impfstoffen.

Indikationen

Das wirksamste Mittel, die COVID-19-Pandemie einzudämmen und zu bekämpfen, ist die Impfung gegen SARS-CoV-2. Zum jetzigen Zeitpunkt (5/2023) sind in Deutschland und der EU 8 Impfstoffe zugelassen: zwei basierend auf mRNA-Technologie, Comirnaty® von BioNTech [1] und Spikevax® von Moderna

Biotech [2], zwei basierend auf Adenovirus-Vektor-Technologie, Vaxzevria® von AstraZeneca [3, 4], und JCOVDEN® von Janssen-Cilag/Johnson&Johnson [5] drei rekombinante „Protein“-Impfstoffe Nuvaxovid® von Novavax, VidPrevtyn® von Sanofi und Bimervax von HIPRA Human Health und ein inaktivierter (Tot)Impfstoffe von Valneva Sie sind gegen das ursprüngliche SARS-CoV-2 gerichtet. Für Spikevax® und Comirnaty® sind bivalente Impfstoffe, die auch gegen die Omicron Varianten BA.4-5 gerichtet sind, verfügbar. Für den Herbst 2023 sind an Omikron XBB.1.5 angepasste monovalente COVID-19-mRNA Impfstoffe angekündigt. 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 60 % bis 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 % ausmachte, 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 bis 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 Mai 2023 ist laut Ständiger Impfkommission beim Robert Koch-Institut (STIKO) die SARS-CoV-2-Impfung ab einem Alter von 6 Monaten möglich und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen. Ab einem Alter von 6 Monaten steht Comirnaty®, ab 6 Jahren zusätzlich Spikevax®, ab 12 Jahren zusätzlich Nuvaxovid® und alle anderen ab 18 Jahren zur Verfügung. Bei den beiden mRNA-Impfstoffen und Vaxzevria sind jeweils 2 Impfdosen notwendig, 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 und Patientinnen 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-Impfstoffs angeboten werden [8]. Bei schwer immundefizienten Patienten und Patientinnen, das schließt Patienten und Patientinnen 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 und Patientinnen, unter Hämodialyse und bei immunsuppressiv behandelten Patienten und Patientinnen wurde durch eine dritte Impfung die Rate der Antikörper-positiven Patienten und Patientinnen n von 40 % auf 60 % gesteigert [10, 11].

Eine serologische Antikörpertestung wird nicht grundsätzlich empfohlen, kann aber bei Patienten und Patientinnen mit schwerer Immundefizienz erwogen werden. Tatsächlich wurde bei Patienten und Patientinnen mit Multipler Sklerose, die mit den B-Zell-depletierenden Anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ocrelizumab oder Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Analogen (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.

Die Datenlage für die proteinbasierten Impfstoffe ist weniger eindeutig. Während Nuvaxovid® und Valneva® auch für die Grundimmunisierung zugelassen sind, ist VidPrevtyn Beta® nur für die Auffrischimpfung von Personen im Alter ab 18 Jahren nach erfolgter Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff oder einem Vektor-basierten Impfstoff zugelassen.

Nebenwirkungen

Der Wirksamkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 sind potenzielle, auch neurologische Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Die Nebenwirkungsrate beträgt 1,6 :1.000 Impfungen insgesamt und 0,2:1.000 Impfungen für schwerwiegende Nebenwirkungen. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Impfstelle, Kopfschmerzen und Myalgien. Sie sind temporär und bilden sich in aller Regel innerhalb von 3-4 Tagen zurück. Anaphylaktische Reaktionen sind eine Rarität. In einer Meta-Analyse aus 12 Arbeiten zu SARS-CoV-2 Impfung, in denen Nebenwirkungen erfaßt und mit denen von Placebo-behandelten Patienten verglichen wurden, zeigte sich ein starker Nozebo Effekt. In der Placebo Gruppe traten nach der ersten Dosis bei 35,2% der Patienten systemische Nebenwirkungen – am häufigsten Kopfschmerzen und Fatigue) auf, nach der zweiten Dosis in 31,8%. Im Vergleich mit den Verum-Armen ergab sich, daß der Nocebo Effekt nach der ersten Impfung 76% und nach der 2. Impfung 51,8% der berichteten systemischen Nebenwirkung nach SARS-CoV-2 Impfung ausmachten [14]. Wie auch bei anderen Impfungen wird über ein gehäuftes Auftreten von Guillain-Barré-Syndromen (GBS), Plexopathien, Hirnnervenläsionen (u. a. ein- bzw. beidseitige Fazialisparesen), Enzephalomyelitiden und Myositiden berichtet [15]. In seltenen Fällen kann es bei den mRNA-Impfstoffen auch zu einer Myokarditis oder Perikarditis kommen. In der Regel ist es aus methodischen Gründen schwierig, eine Impf-Assoziation zu belegen, da die genannten Krankheitsbilder auch spontan auftreten können.

Aufgrund eines nachgewiesenen neuen immunologischen Mechanismus konnte jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem Vektorimpfstoff (Vaxzevria, COVID-19-Impfstoff Janssen) und der Auslösung einer Vakzin-induzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit Sinus- und/oder Hirnvenenthrombose (SVHT) nachgewiesen werden [16, 17]. 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 [18].

In einer Erhebung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie betrug das bereinigte Inzidenzratenverhältnis 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 [18]. Bei 26/45 Patienten und Patientinnen mit SHVT (57,8 %) wurde eine Vakzin-induzierte 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 [19]. Das geschätzte Risiko einer impfinduzierten SHVT liegt zwischen 1 : 150.000 und 1 : 470.000 [20]. Das Risiko einer SHVT bei einer COVID-19-Erkrankung wird bei 537.913 Betroffenen mit 1 : 25.000 angegeben [21] 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 Influenza-Impfung besteht kein erhöhtes Risiko [21].

Eine VITT-induzierte SHVT wird nach Vaxzevria (und vermutlich auch JCOVDEN®)-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 und Patientinnen, die positiv auf Antikörper gegen PF4 getestet wurden, waren positiv im Thrombozytenaktivierungs-Assay in der Anwesenheit von PF4 und unabhängig von Heparin. Die Thrombozytenaktivierung wurde gehemmt durch Heparin, FC-Rezeptor-blockierende monoklonale Antikörper und Immunglobuline [16].

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 Betroffenen kommt es im Rahmen der SVHT zu intrazerebralen Blutungen.

Bei zunehmenden Kopfschmerzen nach Gabe eines Vektorimpfstoffs sollte nach einer neurologischen Untersuchung zunächst die absolute Thrombozytenzahl

untersucht werden. Wenn eine Thrombozytopenie vorliegt, muss unmittelbar ein CT mit CT-Angiographie oder eine 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 [22]. Hier kommen Argatroban, Bivalirudin, Fondaparinux oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) in Betracht. Bei gesicherter VITT-SVHT kann der prothrombotische Pathomechanismus durch die Gabe von hoch dosierten 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 [23, 24]. Wenn Antikoagulation und IVIG-Gabe rechtzeitig erfolgen, können die thrombotischen Komplikationen sogar verhindert werden. In einer kleinen Fallserie wurde über 11 Patienten/Patientinnen 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/Patientinnen 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 Kopfschmerztage 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 [18]. Vektorbasierte SARS-CoV-2 Impfstoffe werden daher in Deutschland kaum noch eingesetzt, sind aber in Entwicklungsländern wesentlicher Bestandteil der Impfkampagnen, da für diese die Kühlkettenproblematik der mRNA-Impfstoffe nicht besteht.

Ein Kausalzusammenhang zwischen einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) 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 [26], d. h., in Deutschland treten jährlich 1500 Fälle auf. Meistens wurden für COVID-19-assoziierte GBS nur Fallserien beschrieben. Eine

Auswertung des Paul-Ehrlich-Instituts ergab kein Risikosignal für die mRNA-Impfstoffe, die Meldung nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff betrug 1 Meldung auf 100.000 bzw. 133.000 Impfdosen [27].

In einer britischen Analyse nach den ersten 7 Monaten (12/2020 bis 7/2021) der SARS-CoV-2 Impfungen zeigte sich, daß nur nach Erstimpfung mit Vaxzevria® eine erhöhte Rate an GBS mit einem Gipfel 24 Tage nach der Impfung auftrat, aber nicht nach der zweiten Impfung mit Vaxzevria® oder anderen Präparaten. Im Jahr 2020 war zuvor im United Kingdom – vermutlich aufgrund der Pandemiebedingten Kontaktisolation – die Rate an GBS von 1,99 Fällen pro 100.000 Personen in den Vorjahren auf 1,57 Fälle pro 100.000 Personen gesunken [28]. Eine deutsche Erhebung von 12/2020 bis 8/2021 unter Beteiligung des Paul Ehrlich-Instituts kam zu ähnlichen Ergebnissen. Nach Vaxzevria® traten 8,06:100.000, nach Comirnaty® 0,65:100.000, nach Spikevax® 0,74:100.000 und nach Influenza Impfung 1,16:100.000 Erkrankungen mit GBS auf [29].

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 [27].

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. Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2143955.
15. Diener HC, Berlit P, Gerloff C, et al. Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19 Impfung. *InFo Neurol Psych* 2022;24: 1-12.
16. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New Engl J Med* 2021;384(22):2092-2101.
17. 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.
18. Schulz JB, Berlit P, Diener H, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021;90(4):627-639.

19. 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.
20. Siegler JE, Klein P, Yaghi S, et al. Cerebral Vein Thrombosis with Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke* 2021;52(9):3045-3053.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Salih F, Schönborn L, Kohler S, et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *New Engl J Med* 2021.
26. 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.
27. 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.
28. Keh RYS, Scanlon S, Datta-Nemdharry P, Donegan K, Cavanagh S, Foster M, et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barré syndrome: analyses using the National Immunoglobulin Database. *Brain*. 2022;146(2):739–48
29. Lehmann HC, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Rieck T, Streit R. Rare cases of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. *Eurosurveillance*. 2023;28(24):2200744

Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:

Prof. Dr. Lars Timmermann

Universitätsklinikum Marburg

Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR
27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versions-Nummer:	4.0
Erstveröffentlichung:	08/2020
Überarbeitung von:	01/2024
Nächste Überprüfung geplant:	01/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online