

Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand

Das neurologische Spektrum der COVID-19-Erkrankung

Prof. Dr. med. Claudio L. A. Bassetti^{a,b}, Prof. Dr. med. Simon Jung^a, Prof. Dr. med. Raimund Helbok^{b,c}

^a Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, Medizinische Universität Bern, Bern, Schweiz; ^b COVID-19 Task Force der European Academy of Neurology (EAN); ^c Neurologische Intensivstation, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Bereits kurz nach Ausbruch der COVID-19-Pandemie mehrten sich Berichte über potentielle neurologische Manifestationen wie Geruchs- und Geschmacksstörungen, bald darauf auch über Enzephalopathien und zahlreiche andere neurologische Erkrankungen oder Komplikationen. Bei welchen neurologischen Symptomen muss man an eine COVID-19-Erkrankung denken? Warum kommt es überhaupt zu neurologischen Symptomen? Und bedürfen sie einer speziellen Therapie?

Hintergrund

Wir leben momentan inmitten einer Pandemie, hervorgerufen durch das Coronavirus SARS-CoV-2 («severe acute respiratory syndrome coronavirus 2»). Nach dem Ausbruch der Erkrankung im Dezember 2019 in der Provinz Hubei in China wurden die ersten Fälle am 25. Februar 2020 in Österreich (Innsbruck) und der Schweiz (Tessin) diagnostiziert.

SARS-CoV-2 befällt primär das pulmonale und kardiovaskuläre System. Doch bereits in den ersten Wochen der Pandemie mehrten sich die Berichte über potentielle neurologische Manifestationen der COVID-19-Erkrankung. Ersten Meldungen über Geruchs- und Geschmacksstörungen folgten bald Meldungen über Enzephalopathien. Seither wurden zahlreiche potentiell assoziierte neurologische Erkrankungen oder Komplikationen beschrieben, mit einer Prävalenz von 20 bis 60% bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten: Neben frühen, unspezifischen (wie Kopfschmerzen, Müdigkeit/Insomnie, Muskelschmerzen, Schwindel) und spezifischen Symptomen (Geruchs-/Geschmacksstörungen) werden vor allem bei schweren Verläufen später auftretende, schwere Komplikationen wie Enzephalopathie (mit Verwirrtheit, Koma, epileptischen Anfällen), Schlaganfall und Guillain-Barré-Syndrom beobachtet. Anschliessend können Betroffene über Monate unter einem sogenannten Post-Neuro-COVID-Syndrom mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Insomnie leiden.



Claudio L. A. Bassetti

Dieser Artikel gibt einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand hinsichtlich Inzidenz, Pathogenese und Therapie und darüber, welche Fragen noch offen sind.

Pathogenese der neurologischen Manifestationen von COVID-19

Das SARS-CoV-2 ist das siebte humanpathogene Virus aus der Familie der Coronaviren. Es handelt sich um ein Einzelstrang-RNA-Virus mit einer charakteristischen Hülle, die auch für die Namensgebung verantwortlich ist (Spike-Proteine an der Oberfläche). Schwere Krankheitsverläufe beim Menschen wurden bisher vor allem durch SARS-CoV-1 während der SARS-Epidemie 2002–2003 sowie durch MERS-CoV («Middle East respiratory syndrome coronavirus», begonnen im Jahr 2012) beschrieben. Die Mortalität war bei diesen Epidemien deutlich höher (SARS: 9%, MERS: 36%) als bisher durch die COVID-19-Pandemie bekannt (2,2%, Stand 01.04.21) [1].

Neurologische Manifestation von COVID-19 werden heute auf direkte Neuroinvasivität, systemische sowie para- und postinfektiöse Mechanismen zurückgeführt [2].

Neuroinvasivität

Obwohl neurologische Komplikationen bei allen Coronavirusinfektionen beschrieben sind, konnte die Neu-

roinvasivität beim Menschen bei MERS-CoV nie bestätigt werden. Im Gegensatz dazu wurde das SARS-CoV-1 bei Patientinnen und Patienten mit Enzephalitis biotisch gesichert. SARS-CoV-2 hat eine hohe genetische Ähnlichkeit (>70%) mit SARS-CoV-1 und kann über die Bindung der Virusoberflächenproteine (sogenannte Spike-Proteine) an den «angiotensin-converting enzyme 2»-Rezeptor (ACE2), vermittelt durch die «transmembrane protease serine 2» (TMPRSS2), in menschliche Zellen endozytiert werden. Die Affinität zu ACE2 ist für SARS-CoV-2 scheinbar 10- bis 20-mal höher als bei SARS-CoV-1. Neben respiratorischen Zellen wird ACE2 von vielen anderen Zellen exprimiert, so auch von Skelettmuskelzellen, Endothel- und (Riech-)Epithelzellen, Gliazellen und Neuronen [3].

Für die Neuroinvasivität von SARS-CoV-2 werden im Wesentlichen zwei Routen (Abb. 1) diskutiert: einerseits die hämatogene Ausbreitung über eine ACE2-vermittelte Transmission durch Endothelzellen respektive virusassoziierte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke [4] und andererseits die transsynaptisch neuronale Verbreitung über Nerven, wobei hier besonders die Hirnnerven (I, VII, IX und X) eine Eintrittspforte in das Zentralnervensystem (ZNS) darzustellen scheinen. Hierzu passend werden auch eine Hirnstambeteiligung sowie eine zentrale Atemdysregulation diskutiert. Aufgrund der auffälligen Häufigkeit von Riechstörungen wurde auch die transnasale Invasion ins ZNS diskutiert. Nachdem allerdings immer mehr davon ausgegangen wird, dass Epithelzellen, und damit nicht neuronale olfaktorische

Zellen, primär befallen werden, bedeutet eine Riechstörung keineswegs automatisch, dass eine ZNS-Invasion vorliegen muss (siehe unten). Die hämatogene Ausbreitung setzt ein Überwinden der Blut-Hirn-Schranke voraus. Denkbar sind hierbei insbesondere die zytokinvermittelte Störung der Blut-Hirn-Schranke oder auch eine Überwindung durch infizierte Immunzellen [2]. Nebst der transsynaptischen neuronalen Invasion via Hirnnerven wird auch eine potentielle Invasion über das enterische Nervensystem diskutiert [5]. Bei schweren neurologischen Komplikationen nimmt die Evidenz für einer Neuroinvasivität (z.B. mittels «polymerase chain reaction» [PCR] im Liquor oder autoptisch) zu (Nachweis vom Virus in bis zu 50% von Autopsien, siehe unten) [6].

Systemische (u.a. prothrombotische und hypoxische) Mechanismen

SARS-CoV-2 kann eine Endothelzellschädigung («Endotheliitis») hervorrufen, wodurch die erhöhte prothrombotische Neigung bei COVID-19 erklärbar ist, die für das Auftreten von zerebrovaskulären Komplikationen relevant ist. Neurologische Manifestationen können im Verlauf von schweren COVID-19-Erkrankungen auch durch systemische Komplikationen/Faktoren wie Hypoxie (z.B. bei akutem Atemnotsyndrom [ARDS], Pneumonie), Hypotension, Niereninsuffizienz, «critical illness» und medikamentöse Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

Para-/postinfektiöse (entzündliche und immunvermittelte) Mechanismen

Die durch COVID-19 verursachte intensive systemische entzündliche Reaktion (u.a. in Form eines sogenannten «cytokine storm» mit Erhöhung von Zytokinen wie dem Interleukin-6) erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und aktiviert unter anderem B-Zellen und Makrophagen, die für das seltene Auftreten von neurologischen entzündlichen respektive autoimmunen Syndromen (u.a. akutes Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fischer-Syndrom, akute demyelinisierende Enzephalomyelitis, Neuritis optica) verantwortlich gemacht werden.

Neurologische Manifestationen von COVID-19

Allgemeine Bemerkungen

Zur Häufigkeit von neurologischen Manifestationen bei an COVID-19 Erkrankten liegen zahlreiche kleinere Fallserien, aber auch grössere Studien vor. Hervorzuheben ist hierbei insbesondere ein Survey der «Euro-

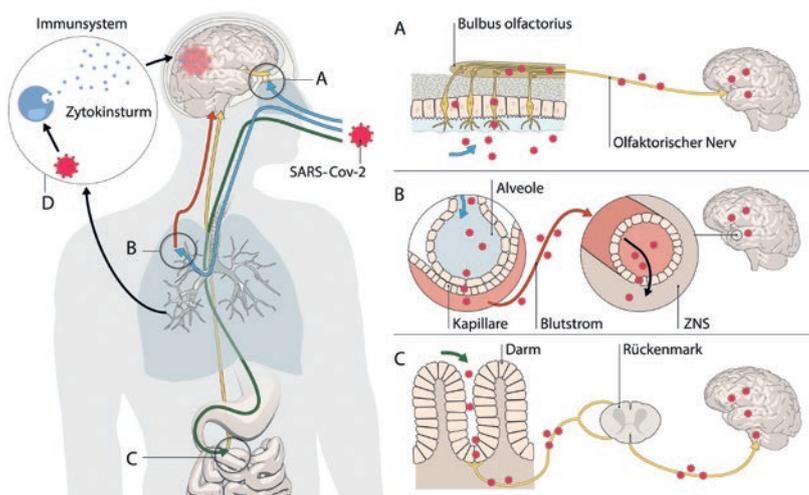


Abbildung 1: Diskutierte Mechanismen der Neuroinvasivität und Neurotoxizität von COVID-19 (© Inselspital; Anja Giger, Neurozentrum, Inselspital, Bern).

A) Neuronale Route über den Riechnerv. **B)** Hämatogene Route via Lunge und Blutstrom zum Gehirn, Übertritt ins Gehirn via gestörte Blut-Hirn-Schranke oder direkt über infizierte Immunzellen. **C)** Enterale Route über das enterische Nervensystem. **D)** Indirekte Affektion des Zentralnervensystems (ZNS) durch parainfektiöse Mechanismen (insbesondere zytokinvermittelt).

pean Academy of Neurology» (EAN), bei dem 2434 vor allem auf Notfall- oder COVID-19-Stationen tätigen Neurologinnen und Neurologen teilgenommen haben. Als häufigste Manifestationen bei den über 3000 untersuchten Patientinnen und Patienten wurden Kopfschmerzen (62%), Myalgien (50%), Anosmie (49%), Ageusie (40%), Bewusstseinsstörungen (29%), Verwirrtheit (27%), Tagesschläfrigkeit (24%) und Schlaganfall (21%) beobachtet [7].

Eine weitere grosse Studie aus New York schloss 4491 hospitalisierte Patientinnen und Patienten ein [8]. Unter diesen traten bei 13,5% neurologische Symptome beziehungsweise Komplikationen im Schnitt zwei Tage nach COVID-19-Erkrankungsbeginn auf [8]: darunter waren toxisch-metabolische Enzephalopathien (7%), epileptische Anfälle (2%), Schlaganfälle (2%) und hypoxisch-ischämische Enzephalopathien (1%) am häufigsten. Andere neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Meningitis/Enzephalitis respektive Myelopathie/Myelitis wurde nicht beobachtet. Patientinnen und Patienten mit neurologischen Komplikationen hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zusammenfassend wurden insgesamt mehr als 40 verschiedene zentral- und peripherenervöse Manifestationen dokumentiert [9].

Liquorveränderungen bei Patientinnen und Patienten mit neurologischer Manifestation der COVID-19-Erkrankung sind nicht die Regel und manifestieren sich meist eher als Zeichen einer Schrankenstörung als in einer intrathekalen Zellzahlerhöhung: Eine Serie hierzu an 58 Patientinnen und Patienten wies nur bei 18% eine erhöhte Zellzahl auf [10, 11]. Dahingegen zeigten 38% eine Proteinerhöhung und 23% eine Albuminerhöhung [6]. Ein systematischer Review mit Einschluss von 430 Patientinnen und Patienten beschrieb nur bei 17/304 (6%) einen positiven PCR-Virusnachweis und nur bei 3/132 (2%) den Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese [12]. Interessanterweise ist der RNA-Nachweis im ZNS in autoptischen Studien deutlich häufiger beschrieben als in den Liquorstudien [6], allerdings waren die nachgewiesenen RNA-Mengen sehr gering und Kontaminationen aus dem Blut lassen sich nicht ausschliessen.

Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen in Abhängigkeit von der neurologischen Manifestation unterschiedliche Befunde. Abgesehen von Ischämie- oder Blutungsnachweisen bestehen vor allem bei Patientinnen und Patienten mit klinischen Zeichen einer Enzephalopathie zum Teil auffällige Befunde. In einer Serie mit 58 Teilnehmenden liess sich bei 38% ein leptomeningeales Enhancement nachweisen [10]. In einer anderen Serie liessen sich FLAIR¹- und DWI²-Signalauffälligkeiten bei 43% im mesialen Temporallappen und bei 30% multifokal nachweisen [6].

Erwähnenswert ist auch der Nachweis von multiplen Mikroblutungen bei 24%. Relativ spezifisch scheint eine Affektion des Spleniums zu sein, die sich bei 5% zeigte.

Autoptisch wird im ZNS vor allem eine Mikrogliaaktivierung und Infiltration von zytotoxischen T-Zellen vor allem im Hirnstamm und Zerebellum beschrieben [6]. Passend zu den MRT-Studien liess sich autoptisch in einer Serie von 43 Verstorbenen bei 79% eine meningeale Infiltration mit zytotoxischen T-Zellen nachweisen [6].

Es scheint, dass nun ein Plateau dieser deskriptiven Dokumentation von neurologischen Manifestationen erreicht wurde und wir uns nun mit der Fragestellung der Kausalität beschäftigen sollten. Dies gelingt nur durch eine gute Dokumentation und Aufarbeitung einzelner Fälle und grösserer Patientenkollektive mit den kritischen Fragen nach Plausibilität, Spezifität, Vergleich mit bisherigen Publikationen und der zeitlichen Assoziation zwischen der COVID-19-Erkrankung und neurologischen Symptomen. Auch fehlt weiterhin ein erprobtes Tiermodell für neurologische Manifestationen bei COVID-19.

Im Folgenden werden nun einzelne neurologische Manifestationen und Erkrankungen basierend auf dem aktuellen Wissenstand beschrieben.

Geruchs-Geschmacksstörung

Die wohl am häufigsten beschriebene neurologische Symptomatik in der Akutphase stellen eine plötzlich auftretende Riechstörung und – damit assoziiert, aber seltener – eine Geschmacksstörung dar. Im Gegensatz zu anderen viralen Erkrankungen tritt diese Veränderung des Geruchssinns typischerweise ohne Zeichen einer Rhinitis auf. Nach initialen Berichten über Prävalenzzahlen von 5% in einer chinesischen Studie [13, 14] berichtet eine europäische Studie von einer Häufigkeit von bis zu 80% [14]. Diese Diskrepanz ist am ehesten durch die Evaluierungsmethode (mittels Fragebogen in der europäischen Studie) und durch vorwiegend schwere Krankheitsverläufe (in der chinesischen Studie) zu erklären und widerspiegelt die Schwierigkeit der korrekten Dateninterpretation. Obwohl Riechstörungen bei mildereren COVID-19-Verläufen häufiger zu sein scheinen und auch als einziges Symptom der Erkrankung auftreten können, wird die wahre Prävalenz bei schweren Krankheitsverläufen wohl aber – da weniger vordergründiges Symptom – unterschätzt. Das neuroinvasive Potential von SARS-CoV-2 wird durch Fallberichte wie zum Beispiel demjenigen einer 25-jährigen Patientin mit morphologischen Veränderungen in der zerebralen MRT-Untersuchung (frontobasal und am Bulbus olfactorius) mit struktureller

1 FLAIR: «fluid-attenuated inversion recovery»
2 DWI: «diffusion-weighted imaging»

Volumenverminderung nach klinischer Rekonvaleszenz unterlegt [15].

Die Pathophysiologie der Riechstörung kann entweder über (1.) eine direkt virusassoziierte Invasion des Riechepithels mit sekundärer transneuronaler Ausbreitung, (2.) eine übermässige systemische Zytokinausschüttung bei schweren Krankheitsverläufen oder (3.) durch eine Endotheliopathie mit Störung der Blut-Hirn-Schranke erklärt werden. Wie jedoch schon zuvor diskutiert, dürfte die neuroinvasive Manifestation im Gegensatz zu einer lokal bedingten Riechstörung am Riechepithel selten sein [16].

Der Verlauf der Geruchs- und/oder Geschmacksstörung wird generell als günstig beschrieben mit regredienten Symptomen nach 2–3 Wochen, obwohl es einzelne Berichte über eine persistente Symptomatik bei bis zu 10–20% der Betroffenen gibt. Es liegen noch keine Daten bezüglich einer ursächlichen Behandlung der Riech- und Geschmacksstörung vor, sodass bei fehlender Evidenz in Einzelfällen ein Versuch mit Vitaminpräparaten (passager) oder ein Riechtraining diskutiert wird, eine lokale kortisonbasierte Therapie kann jedoch nicht empfohlen werden.

Enzephalopathie

Eine relativ häufige Manifestation bei schweren Krankheitsverläufen ist die Enzephalopathie. Diese wurde schon früh beschrieben und kann sich klinisch mit agitierter Verwirrtheit, extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen, Koordinationsstörungen, epileptischen Anfällen oder einer quantitativen Bewusstseinsstörung manifestieren [17, 18].

In vielen Fällen dürfte der Enzephalopathie eine multifaktorielle Genese zugrunde liegen (metabolisch-toxisch, hypoxisch, urämisch, hepatisch u.a.). Dennoch können nach derzeitigem Wissensstand eine Endotheliopathie, Endotheliitis mit perivaskularer Entzündung oder zytokinassozierte Aktivierung von Mikroglia als Ätiologie diskutiert werden. Dies wird vor allem durch autoptische Fallserien unterstützt [19]. Auf eine zusätzliche axonale Schädigung weist auch der erhöhte Biomarker «neurofilament light chain» (NF-L) bei schweren Krankheitsverläufen hin [20].

Das Management der Enzephalopathie unterscheidet sich kaum von den konventionellen Therapieansätzen [18].

Schlaganfall

Durch die Endotheliopathie auch in den hirnvorsorgenden Gefässen und prothrombotische Neigung bei COVID-19 wurden sowohl zerebrale Ischämien, Blutungen, Thrombosen sowie Verläufe mit einer zerebralen Vaskulitis beschrieben [21]. In einer der grössten Serien

zu Schlaganfall und COVID-19, die mehr als 25 000 Patientinnen und Patienten einschloss, wurde eine Schlaganfallinzidenz von 1,3% bei an COVID-19 Erkrankten im Vergleich zu 1% bei nicht an COVID-19 Erkrankten beschrieben [22]. Im Mittel tritt dieser Komplikation acht Tage nach COVID-19-Erkrankungsbeginn auf. Bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten werden multifokal ischämische Ereignisse beschrieben. Meist ergeben sich in der Abklärung laborchemische Hinweise auf eine erhöhte Thromboseneigung mit Leukozytose, Fibrinogenämie, D-Dimer-Erhöhung und in seltenen Fällen auch Antiphospholipid-Antikörpern. Somit wird bei Patientinnen und Patienten mit einer signifikanten D-Dimer-Erhöhung eine Antikoagulationstherapie diskutiert. Allerdings legen Publikationen aus Asien und Europa und eine MRT-Studie auch ein erhöhtes Auftreten von intrakraniellen Blutungen nahe [23], sodass eine generelle Empfehlung noch nicht ausgesprochen werden kann und derzeit ein individualisierter Entscheid mit Abwägung der Risiken erfolgen sollte.

Guillain-Barré-Syndrom und weitere immunvermittelte Erkrankungen

Sehr früh bereits nach Auftreten der ersten Fälle wurde von Patientinnen und Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und ein Fallbericht einer Miller-Fisher-Variante publiziert [24]. Diese wurden aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit der COVID-19-Erkrankung und dem Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern im Serum (in Einzelfällen auch im Liquor) als para- respektive postinfektiöse Komplikation eingeordnet [25]. Gemäss einer spanischen Kohortenstudie war die GBS-Inzidenz mit 0,15% deutlich höher bei an COVID-19 erkrankten als bei nicht an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten (0,02%, «odds ratio» [OR] 6,3, 95% «confidence intervalls» [CI] 3,18–12,5) [26]. Ausser einer zytoalbuminären Dissoziation im Liquor, die unspezifisch ist, gibt es aber bisher keinen sicheren Hinweis für einen kausalen Zusammenhang, da der Virusnachweis im Liquor bisher nicht gelang. Die klinische und elektrophysiologische Charakteristik bei GBS entspricht der bekannten prädominanten sensomotorisch-demyelinisierenden Form. Auch die Therapie und der Verlauf unterscheiden sich nicht wesentlich, obwohl Langzeitverläufe im Moment noch ungenügend beschrieben sind. Da das Auftreten von GBS häufig auch erst beim Aufwachversuch nach Langzeitbeatmung manifest wird, besteht potentiell die Gefahr, die Klinik im Rahmen einer «critical-illness»-Neuropathie zu verkennen, weshalb grosszügig erweiterte Abklärungen und im Zweifelsfall ein Therapieversuch mit Immunglobulinen erfolgen sollten. Ob der therapeutische Einsatz von Antikörpern aus dem Blut

rekonvaleszenter Patientinnen und Patienten auch ein GBS auszulösen vermag, bleibt abzuwarten. Epidemiologische Daten zeigen allerdings, dass die Inzidenz der GBS-Erkrankung deutlich höher war als das erwartete Aufkommen der GBS-Erkrankung in der jeweiligen Kohorte.

Mittlerweile liegen auch Fallberichte von akut demyelinisierender Enzephalomyelitis (ADEM) sowie transverser Myelitis und ein Fallbericht einer akut hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalopathie vor. Eine immunmedierte (ADEM, Myelitis) oder zytokinmedierte (akute hämorrhagische Myelitis [AHM]) Pathophysiologie wird diskutiert.

Weitere neurologische Manifestationen

An weiteren Symptomen, die einen gewissen, wenn auch eventuell eher unspezifischen, Bezug zum Nervensystem haben, stehen Kopfschmerzen (20–50%), Muskelschmerzen (15–50%) und Tagesschläfrigkeit/Müdigkeit/Hypersomnie (23–73%) im Vordergrund. Kopfschmerzen können in der Akutphase auf eine meningeale Mitbeteiligung hindeuten, wobei zu erwähnen ist, dass die Kopfschmerzcharakteristika im Verlauf meist Kopfschmerzen vom Spannungstyp entsprechen. Auffallend selten wurden eine Meningitis oder eine Enzephalitis mit positivem Erregernachweis und geringer Pleozytose im Liquor beschrieben [27]. Des Weiteren werden eine direkte virusinduzierte Veränderung der Dyspnoe-Wahrnehmung und eine zentrale Atemstörung verdächtigt, einen möglichen Anteil am respiratorischen Versagen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten haben zu können [28]. Ursächlich wird eine direkte Schädigung des Hirnstamms und der Medulla oblongata angenommen und zum Teil in autoptischen Studien auch belegt [6].

Neurologische Langzeitschäden (Post-Neuro-COVID-Syndrom)

Das Post-COVID-Syndrom ist eine wenig umschriebene Entität, und der tatsächliche kausale Zusammenhang von Symptomen nach der Erkrankung weitestgehend offen. So ist auch noch wenig bekannt über neurologische Langzeitschäden (Post-Neuro-COVID-Syndrom). Die ersten Publikationen von 2-Monats-Verlaufskontrollen von einer italienischen Arbeitsgruppe deuteten bereits darauf hin, dass sich die Symptome der Akuterkrankung deutlich bessern, allerdings viele der ehemals stationär Behandelten Einschränkungen der Lebensqualität aufweisen [29]. In einer Studie mit 1733 ehemals stationär behandelten Patientinnen und Patienten in China beklagten nach sechs Monaten 63% Fatigue oder Muskelschwäche, 26% Schlafstörungen, 23% Angstsymptome oder Depression und 11% persi-

stierende Riechstörungen [30, 31]. In einer neueren Studie in 4182 Patientinnen und Patienten fand sich eines der Symptome Kopfschmerzen, Fatigue, Dyspnoe oder Anosmie bei 13,3% nach 28 Tagen, 4,5% nach mehr als acht Wochen und 2,3% nach mehr als 12 Wochen [32]. In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie von konsekutiven COVID-19-Patientinnen und -Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad wurden neurologische Erkrankungen bei 15% nach drei Monaten beschrieben [33]. Weiter berichten die Autoren von Einschränkungen in der Lebensqualität (31%), kognitiven Defiziten (objektive Testung, 23%) und Symptomen einer Angststörung oder einer depressiven Symptomatik (11–25%). Interessanterweise lag eine Geruchsstörung nach drei Monaten bei 17% der COVID-19-Erkrankten unabhängig vom Schweregrad der initial durchgemachten Erkrankung vor, wobei die objektive Testung (Sniffin-Stick®-Test) insbesondere bei schwer kranken Patientinnen und Patienten deutlich höhere Prävalenzzahlen ergab. Im Vergleich mit einer alters- und geschlechtskontrollierten Kohorte wurden in einer Studie in den zerebralen MRT-Untersuchungen Hinweise für eine kortikale Volumenvermehrung, aber auch Veränderungen in den Markern der Diffusivität beschrieben [30]. Diese Veränderungen wurden von den Autoren einerseits als Regenerationsprozess, andererseits als möglicher Hinweis für eine strukturelle Veränderung gewisser Hirnareale interpretiert. Auch eine Korrelation mit weiterbestehenden kognitiven Defiziten und Anosmie wird beschrieben. Es gilt abzuwarten, ob diese Veränderungen auch in anderen Patientenkohorten reproduziert werden können.

Therapeutische Ansätze bei neurologischen Manifestationen

Entsprechend der insgesamt noch recht dünnen Datenlage zu neurologischen Manifestation bei COVID-19 fehlen entsprechend fundierte Studien zu therapeutischen Optionen.

Insofern die neurologische Manifestation potentiell auf einen Zytokinsturm zurückzuführen ist, bieten sich dieselben Behandlungsoptionen wie für systemische respektive pulmonale Manifestation des Zytokinsturms, wobei die Evidenzlage für die immun-suppressive Behandlung mit Dexamethason und Plasmaverabreichung von bereits Infizierten bisher am grössten ist [34]. Auch sprechen einige Daten für den prophylaktischen Einsatz einer Antikoagulation bei hospitalisierten schwer erkrankten COVID-19-Patientinnen und -Patienten [35]. Darüber hinaus gibt es bisher keine nennenswerten Berichte von spezifischen Therapien der neurologi-

schen Manifestationen. So bieten sich auch bei Schlaganfallpatientinnen- und -patienten die üblichen therapeutischen Optionen [36]; einzig sollte vermehrt eine potentielle fatale Koagulopathie in Betracht gezogen und gesucht werden, insbesondere vor einer intravenösen Thrombolyse (Hinweis: eine COVID-19-Erkrankung stellt dennoch keine generelle Kontraindikation zur intravenösen Thrombolyse dar). Auch sollte bei endovaskulären Eingriffen wenn immer möglich auf eine Intubationsnarkose verzichtet werden: einerseits im Hinblick auf die potentielle Ansteckung des Personals und andererseits auch vor dem Hintergrund der Erkenntnis eines schlechteren Outcomes der Patientinnen und Patienten bei zu früher Intubation [37]. Auch zur Behandlung des GBS bieten sich die herkömmlichen therapeutischen Optionen in Form einer Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder eines Plasmaaustauschverfahrens an, wobei aus eigener Erfahrung bisher ein sehr gutes Ansprechen auf eine IVIG-Therapie beobachtet wurde. Der beste therapeutische Ansatz dürfte allerdings die Prophylaxe mit einer Impfung sein [38].

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Claudio L. A. Bassetti
Universitätsklinik
für Neurologie, Inselspital,
Medizinische
Universität Bern
CH-3010 Bern
claudio.bassetti[at]insel.ch

Studien zur Erfassung neurologischer Manifestationen

Um eine objektive Darstellung der neurologischen Manifestationen während der Akuterkrankung zu ermöglichen und potentielle Langzeitfolgen dieser Erkran-

kung abschätzen zu können, wurde sowohl von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch bereits früher von diversen neurologischen Gesellschaften («World Federation of Neurology», EAN, Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin, «Neurocritical Care Society») dazu aufgerufen, Patientinnen und Patienten in einem prospektiven Register möglichst gut zu erfassen [7, 39]. Das Ziel dieser Initiativen ist die exakte Definition von neurologischen Manifestationen. Hervorzuheben ist das ENERGY-Register der EAN mit dem Fokus auf neurologische Manifestationen während der Akuterkrankung und einem Follow-up bis zu einem Jahr (covidregistry@ean.org). Dem Register wurden bereits mehr als 1100 Patientenfälle aus 30 Ländern und drei Kontinenten hinzugefügt. Die EAN ist zudem eine Kooperation mit der «Neurocritical Care Society» eingegangen («Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19» [GCS-NeuroCOVID]) und hat somit die bisher grösste Reichweite zur Erfassung neurologische Komplikationen [39]. Das Interesse der neurologischen Gemeinschaft ist somit sicher geweckt [40].

Damit wird es möglich sein, bestehende Unklarheiten zu beheben, was an den bisher berichteten neurologischen Symptomen und Erkrankungen eine spezifische Beteiligung des Nervensystems darstellt, welche Symptome oder Erkrankungen einer unspezifischen Auswirkung der COVID-19-Erkrankung auf das Nervensystem zuzuordnen sind und welche Symptome einer zufälligen Begleiterscheinung entsprechen.

Verdankung

Wir danken Anja Giger für die Erstellung der Abbildung.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08813>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Neurologische Manifestationen oder Komplikationen im Rahmen von COVID-19-Erkrankungen sind häufig.
- Zu den häufigsten und weniger schweren Manifestationen gehören Kopfschmerzen, Myalgien, Anosmie und Ageusie. Zu den schwereren Manifestationen zählen unter anderem prolongierte Bewusstseinsstörungen und Schlaganfälle.
- Neurologische Langzeitmanifestationen werden zunehmend beschrieben, sind aber noch wenig erforscht.