

Neurologische Manifestationen von Covid-19

Vorstellung der neuen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. med. Julian Bösel

Einleitung

In die Behandlung von Covid-19 sind in erster Linie Allgemeinmediziner, Internisten, Virologen, Pneumologen und Intensivmediziner eingebunden, aber auch Neurologen und Psychiater müssen sich zunehmend mit dieser neuen Viruserkrankung befassen. Es gibt inzwischen zahlreiche Berichte darüber, dass das Virus bei einem Teil der Patienten direkt neurologische Erkrankungen („Neuro-Covid“) oder zumindest indirekt neurologische Komplikationen im Verlauf, sowohl akut als auch chronisch, hervorrufen kann.

Die initial größte Fallserie kam Ende Februar 2020 aus drei designierten Covid-19-Zentren in Wuhan, China, und beschrieb retrospektiv unter 214 konsekutiven Patienten 78 Kranke (36,4 %) mit neurologischen Manifestationen, wobei die Autoren solche des zentralen Nervensystems (ZNS), des peripheren Nervensystems (PNS) und der Skelettmuskulatur unterschieden [1]. Danach folgten mit erstaunlicher Dynamik weitere Berichte zur Beteiligung des Nervensystems mit recht unterschiedlichen Häufungen in verschiedenen Kohorten aus der ganzen Welt.

In angenäherter Häufigkeit sind beobachtete neurologische Symptome von Covid-19: Riechstörung, Geschmacksstörung, Kopfschmerz, Muskelschmerz, „Nervenschmerz“, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Halluzinationen, Orientierungsstörung, Verwirrtheit, Vigilanzstörung, epileptische Anfälle, Ataxie, Meningismus [1–6].

Bald darauf wurden korrelierend mit solchen Symptomen oder auch unabhängig davon Patientenverläufe mit Befall oder Beeinträchtigung des Nervensystems beschrieben, und dies ganz besonders – aber nicht ausschließlich – bei Patienten mit schweren, unter Umständen intensivpflichtigen Verläufen. Diese direkten oder indirekten neurologischen Manifestationen umfassen Meningoenzephalitis, Enze-

phalopathie („toxisch“, hypoxisch), akute hämorrhagische nekrotisierende Enzephalopathie, akuter ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung, Hirnvenen- und Sinusthrombose, epileptische Anfälle und Status epilepticus, die entzündliche Polyneuropathie Guillain-Barré-Syndrom, ihre Hirnnerven-Variante Miller-Fisher-Syndrom sowie Skelettmuskelerkrankungen [7–13], Auswahl siehe Tabelle.

Der Neurotropismus von Coronaviren ist seit Jahrzehnten bekannt und auch während der SARS- und MERS-Epidemien nachgewiesen worden [14]. Eintrittspforten nach intrazellulär für SARS-CoV-2 wie das Angiotensinkonversionsenzym 2 (ACE2) finden sich nicht nur an respiratorischen Zellen, sondern auch auf Skelettmuskelzellen, Endothel- und (Riech-)Epithelzellen, Gliazellen und Neuronen [15]. Für die Invasion ins ZNS werden im Wesentlichen zwei Routen diskutiert: eine hämatogene Ausbreitung über Endothelzellen oder Blutzellen als Trojaner und eine transneuronale, also transsynaptische antegrade oder retrograde Verbreitung über Nerven, insbesondere Hirnnerven. Außer einem solchen direkten Befall werden zahlreiche indirekte Auswirkungen der systemischen Erkrankung auf das Nervensystem diskutiert, darunter Zytokin-/Mediator- und metabolische Effekte der systemischen Inflammation (unter anderem „cytokine storm“), zerebral hypoxische Effekte des Lungenversagens, phasenabhängig entweder gerinnungsfördernde oder gerinnungshemmende Blutkonstellationen und Kreuzreaktionen bzw. andere inflammatorische Trigger von para- oder postinfektiösen Prozessen.

Alle oben gemachten Ausführungen stehen nach wie vor auf einer dünnen Datenbasis. Vor allem sind retrospektive Fallberichte, Fallserien oder Beobachtungsstudien schwerlich in der Lage, belastbar die Häufigkeit, die Bedeutung und insbesondere die Differenzierung zwischen spezifischen und unspezifischen Assoziationen

von neurologischen Manifestationen bei Covid-19 zu erlauben. Dies macht es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nahezu unmöglich, Therapieoptionen oder auch die Erkennung neurologisch nachteiliger Elemente supportiver (Intensiv-)Therapien abzuleiten. Deshalb ist sehr zu begrüßen, dass kürzlich im Rahmen groß angelegter systematischer Registerstudien auch neurologischen Aspekten Raum gegeben wurde.

Zusammenfassung der S1-Leitlinie

Die S1-Leitlinie „Neurologische Manifestationen von Covid-19“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [0], publiziert am 18. August 2020, spricht Handlungsempfehlungen für die Versorgung in Klinik und Praxis aus für sowohl Patienten mit SARS-CoV-2-Infektionen und sekundären neurologischen Manifestationen als auch Patienten mit vorbestehender neurologischer Erkrankung und SARS-CoV-2-Infektion. Im Folgenden werden die Kernaussagen der Leitlinie zusammengefasst.

Enzephalopathie

Diffuse Hirnfunktionsstörungen (Enzephalopathien) kommen bei Covid-19, besonders bei schweren Verläufen, sehr häufig vor und präsentieren sich sehr heterogen, zum Beispiel durch Orientierungsstörung, Bewusstseinsstörung, Delir, epileptische Anfälle. Unter diskutierten Pathomechanismen sind Hypoxie, systemische Inflammation und Zytokinsturm. Die Therapie ist individuell symptomatisch, spezifische Therapieoptionen sind noch unklar.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis

Neu aufgetretene regional verteilte Symptome können Ausdruck einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), getriggert durch Covid-19, sein, die eine Diagnostik per MRT und Liquoranalyse erfordert. Es kann eine Therapie mittels Methylprednisolon oder, bei Nicht-Anspre-

Tabelle: Ausgewählte Studien und Berichte (alle aus 2020, alle zu Covid-19-Patienten)

| Autor/Land | Methode | Hauptergebnisse |
|--|---|---|
| Übersichtsarbeiten zu verschiedenen Fallserien, teils Überlappung der untersuchten Fallserien zwischen den Übersichtsarbeiten. | | |
| Ellul [7]/UK | Review von Fallserien bis 7/2020; 901 Patienten weltweit | Häufigkeit spezifischer neurologischer Symptome je nach Typ 2 %–69 % |
| Herman [4]/USA | Systematischer „scoping“ Review 1–4/2020; 4.014 Patienten weltweit | Vorbestehende neurologische Störungen 8 %; neue neurologische Manifestationen 6–36 % |
| Asadi-Pooya [5]/Iran | Systematischer Review 12/2019–3/2020; 765 Patienten weltweit | Unterschiedliche neurologische Manifestationen 6 %–25 % |
| Pinzon [6]/Indonesia | Systematischer Review und Meta-Analyse 1–4/2020; 7.559 Patienten weltweit | Neurologische Symptome und Manifestationen 5 %–20 % |
| Auswahl einzelner spezieller Fallserien und Fallberichte. | | |
| Mao [1]/China | Retrospektive Serie von 214 konsekutiven Patienten | ZNS-Symptome bei 25 %, darunter Kopfschmerz (13 %), Schwindel (17 %), plötzliches Defizit (3 %), Ataxie (0,5 %), Anfälle (0,5 %) |
| Helms [2]/Frankreich | Retrospektiven Serie von 58 konsekutiven intensivpflichtigen Patienten | ZNS-Symptome zumeist nach Beendigung der Analgosedierung bei 84 %, darunter Agitation (69 %), Pyramidenbahnzeichen (67 %), Dysexekutivsyndrom (36 %); Meningeales Enhancement und gestörte Perfusion in manchen MRT, kein Virusnachweis im Liquor |
| Fan [8]/China | Retrospektive Serie von 86 konsekutiven intensivpflichtigen Patienten | Mindestens ein neurologisches Symptom bei 65 %; ZNS-Symptome bei 23 % (zum Beispiel Delir, hypoxischer Hirnschaden, Schlaganfall), darunter 7 % mit ischämischem Schlaganfall bei erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern; 7 % neuromuskuläre Manifestationen |
| Merkler [16]/USA | Retrospektive Kohortenstudie von 1.916 Patienten mit Covid-19 und 1.486 Patienten mit Influenza | Akuter ischämischer Schlaganfall als Komplikation häufiger bei Covid-19 (1,6 %) als bei Influenza (0,2 %) |
| Oxley [9]/USA | Fallserie von fünf Patienten | Hirnfarkte mit Verschluss eines großen Gefäßes bei Alter < 50 Jahre |
| Poyiadji [10]/USA | Fall einer Patientin | Akute hämorrhagische nekrotisierende Enzephalopathie mit bilateralen mesiotemporalen und thalamischen MRT-Läsionen |
| Moriguchi [11]/Japan | Fall eines Patienten | Erster (?) publizierter Bericht einer Meningoenzephalitis mit Anfallsserie und Virusnachweis im Liquor |
| Paniz-Mondolfi [12]/USA | Fall eines Patienten | Erster (?) publizierter Bericht einer fatalen Enzephalitis mit autoptischem Nachweis von Virus in Neuronen und kapillärem Endothel des Frontalhirns |
| Toscano [13]/Italien | Fallserie von fünf Patienten | Guillain-Barré-Syndrom 5–10 Tage nach ersten Covid-19-Symptomen, kein Virusnachweis im Liquor |

chen, intravenösen Immunglobulinen geboten sein.

Meningoenzephalitis

Auf eine direkte Infektion von Hirn und Hirnhäuten durch SARS-CoV-2 (Meningoenzephalitis) weisen Symptome wie Bewusstseinsstörung, akute kognitive Defizite oder epileptische Anfälle hin. Der klinische Verdacht fordert eine weiterführende Diagnostik aus zerebraler Bildgebung (MRT), EEG und Liquoranalyse. Auch wenn Letztere unauffällig sind, schließt dies die Diagnose nicht mit Sicherheit aus. Bis zum Ausschluss einer Herpes-Enzephalitis sollte eine kalkulierte Therapie mit Aciclovir erfolgen. Eine antivirale Therapie gegen SARS-CoV-2, die dann bluthirnschrankengängig sein müsste, ist noch zu etablieren.

Schlaganfall

Ischämische (Hirnfarkte) und hämorrhagische (Hirnblutungen) Schlaganfälle werden im Zusammenhang mit Covid-19 gehäuft berichtet, besonders bei schwerem Verlauf. Die diese Patienten behandelnden Ärzte müssen in der Lage sein, durchblutungsbedingte Hirnstörungen zu erkennen und eine unverzügliche Schlaganfalldiagnostik (vor allem zerebrale Bildgebung) zu veranlassen. Die Vorstellung und sofortige Abklärung bei Verdacht auf Schlaganfall dürfen auch unter durch die Pandemie erschwerten Bedingungen oder bei Covid-19-Patienten keinesfalls verzögert oder vernachlässigt werden.

Epilepsie

Epileptische Anfälle oder deren Dauerzustand (Status epilepticus) unter Covid-19, beispielsweise als Teil einer Enzephalopathie oder Enzephalitis, erfordern eine Diagnostik mittels EEG, wobei auf Hyperventilation als Provokationsmanöver dabei möglichst verzichtet werden sollte. Bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen ist auch eine MRT-Diagnostik erforderlich. Bei schon vorbestehender Epilepsie sollten Prophylaxen erwogen werden – zum Beispiel Nichtsteroidale anti-inflammatorische Antirheumatika (NSAID) bei bekannten fieberassoziierten Anfällen. Anfälle und Status werden gemäß üblicher Leitlinien therapiert, wobei Kontraindikationen und Wechselwirkungen von gegen

Covid-19 eingesetzten Medikamenten zu berücksichtigen sind.

Nerven- und Muskelerkrankungen

Für Patienten mit bekannten neuromuskulären Erkrankungen scheint kein massiv erhöhtes spezifisches Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion zu bestehen, sie sind wie alle chronisch Vorerkrankten durch eine schwere systemische Infektion allerdings generell gefährdet. Covid-19 kann jedoch bei schweren Verläufen in bis zu 40–70 % eine Trias aus Muskelschmerz, Abgeschlagenheit und HyperCKämie als Ausdruck einer Skelettmuskelaaffektion hervorrufen. Insbesondere bei Covid-19-Intensivpatienten tritt gehäuft eine „ICU-acquired weakness“ aus „critical illness polyneuropathy“ und „critical illness myopathy“ auf.

Guillain-Barré-Syndrom

Die akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis (AIDP, Guillain-Barré-Syndrom [GBS]) wurde mehrfach als Komplikation von Covid-19 beschrieben und tritt meist wenige Tage nach den ersten Atembeschwerden auf. Das gesamte Spektrum von milder Extremitätenschwäche über Varianten mit Hirnnervenausfällen bis hin zur vollständigen schlaffen Lähmung mit Atemversagen ist möglich. Die Diagnostik aus Elektroneurografie (ENG) und Liquoranalyse zeigt meist demyelinisierende (teils axonale) Muster bzw. eine Erhöhung des Liquoreiweiß bei normaler Zellzahl. Therapeutisch sind intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese gleichwertig einsetzbar, des Weiteren müssen Intensivmonitoring und –therapie verfügbar sein.

Neurologische Intensivmedizin

Die durch pulmonal dominierte Intensivverläufe oft maskierten neurologischen Manifestationen müssen auf der Intensivstation aktiv gesucht werden. Ein multimodales Neuromonitoring erlaubt die differenzierte Therapie auch bei erhöhtem intrakraniellen Druck (durch z. B. hypoxisches oder inflammatorisches Hirnödem). Bei durch Beatmung und Sedierung klinisch nicht gut beurteilbaren Patienten kann bei Verdacht auf neurologische Komplikationen – oder auch prophylaktisch – eine Bildgebung von Gehirn oder Rückenmark notwendig sein.

Störung der Chemosensorik

Covid-19 kann zu Riechstörungen (Hypo- oder Anosmie) führen, Geschmackstörungen sind vermutlich eher eine Begleiterscheinung davon. Eine rasch auftretende Riechstörung während der Pandemie ist hochwahrscheinlich Ausdruck einer SARS-CoV-2-Infektion und sollte Anlass geben zur Testung, Selbstisolation/Quarantäne und Verwendung von Schutzausrüstung bei Kontakt mit diesen Betroffenen. Riechstörungen sind vielfach als mildem Covid-19-Verlauf assoziiert und vorübergehend beschrieben worden, aber nicht in allen Fällen. Sollte sich eine Riechstörung nicht nach drei bis vier Wochen normalisieren, ist eine HNO-ärztliche oder neurologische Vorstellung geboten.

Neurologische Patienten unter einer Immuntherapie

Patienten, die aufgrund einer Multiplen Sklerose, Myasthenia gravis, Chronischen Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) oder anderen entzündlichen neurologischen Erkrankungen regelmäßig eine Immuntherapie erhalten, scheinen durch diese kein deutlich erhöhtes Risiko für eine Covid-19-Erkrankung zu haben. Diese Therapien sollten daher generell fortgesetzt werden. Allerdings kann es individuell geboten sein, durch den behandelnden Neurologen unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, Patientenalter, Morbidität, Art der Immuntherapie, Prävalenzen von Covid-19 oder auch im Falle einer beim Patienten eingetretenen Covid-19-Erkrankung die Therapie umzustellen oder zu pausieren.

Fazit

- Neurologische Manifestationen sind seltene, aber sehr ernst zu nehmende direkte oder indirekte Auswirkungen von Covid-19.
- Sie können eine Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (z.B. Schlaganfälle, Enzephalitis, Enzephalopathie) oder des peripheren Nervensystems (z. B. Guillain-Barré-Syndrom) reflektieren und akut, subakut oder chronisch verlaufen.
- Sie können insbesondere bei Covid-19-Intensivpatienten leicht unerkannt

bleiben und sollten bei diesen aktiv gesucht werden.

- Eine zu Pandemiezeiten neu aufgetretene Riechstörung sollte einen Test auf SARS-CoV-2 nach sich ziehen.
- Häufigkeiten, Relevanz, Prognose und spezifische Therapieoptionen sind noch weitgehend unklar.
- Die ambulante oder stationäre Beurteilung und gegebenenfalls Behandlung durch den Neurologen ist wichtig, die S1-Leitlinie der DGN bietet dazu Handlungsempfehlungen.

Die Leitlinie ist im Internet abrufbar: www.dgn.org/leitlinien/4101-II-030-144-neurologische-manifestationen-bei-covid-19.

Prof. Dr. med.

Julian Bösel

Chefarzt Klinik für
Neurologie,
Klinikum Kassel,
E-Mail:
[neurologie@
klinikum-kassel.de](mailto:neurologie@klinikum-kassel.de)



Der Autor ist DGN-Mitglied und Mitverfasser der dargestellten S1-Leitlinie [0] sowie Studienleiter einer multizentrischen Registerstudie zu Neurologischen Manifestationen von Covid-19 bei Intensivpatienten (PANDEMIC). Darüber hinaus bestehen in Zusammenhang mit dieser Publikation keine Interessenkonflikte.

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“ in der pdf-Datei dieser Ausgabe.

Literatur zum Artikel:

Neurologische Manifestationen von Covid-19

Vorstellung der neuen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

von Prof. Dr. med. Julian Bösel

- [0] Berlit P. et al., Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Publiziert am 18.08.2020. www.dgn.org/leitlinien/4101-ll-030-144-neurologische-manifestationen-bei-covid-19
- [1] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B, (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*
- [2] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clerehugh R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F, (2020) Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*
- [3] Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, Pollak TA, Thomas N, Easton A, Zandi MS, Manji H, Solomon T, Carson A, Turner MR, Kneen R, Galea I, Pett S, Thomas RH, Michael BD, (2020) Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91: 811–812
- [4] Herman C, Mayer K, Sarwal A, (2020) Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*
- [5] Asadi-Pooya AA, Simani L, (2020) Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 413: 116832
- [6] Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN, (2020) Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 11: 565
- [7] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T, (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19: 767–783
- [8] Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, Zhang H, Ding X, Zhao H, Zhao J, Sun X, Jiang W, Wang C, Cao W, Guo F, Tian R, Gao P, Wu W, Ma J, Wu D, Liu Z, Zhou X, Wang J, Guan T, Qin Y, Li T, Xu Y, Zhang D, Chen Y, Xie J, Li Y, Yan X, Zhu Y, Peng B, Cui L, Zhang S, Guan H, (2020) Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Neurol* 11: 806
- [9] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT, (2020) Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*
- [10] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B, (2020) COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*: 201187
- [11] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S, (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94: 55–58
- [12] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M, (2020) Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus –2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*
- [13] 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-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*
- [14] Desforgues M, Le Coupancec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ, (2014) Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol* 807: 75–96
- [15] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H, (2020) Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 11: 995–998
- [16] Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ, Goyal P, Bruce SS, Kahan J, Lansdale KN, LeMoss NM, Murthy SB, Stieg PE, Fink ME, Iadecola C, Segal AZ, Cusick M, Campion TR, Jr., Diaz I, Zhang C, Navi BB, (2020) Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*