

P. Berlit

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Berlin, Deutschland

Update zu: Neurologische Manifestationen bei COVID-19

Gekürzte aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNi), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)

Federführend

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

Redaktionskomitee

Leitlinienkoordinator

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

Leitliniengruppe

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

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

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

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

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

Prof. Dr. med. Harald Prüb, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin

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

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

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

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

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

Die vollständige aktualisierte Leitlinie wurde unter <https://dgn.org/leitlinien/neurologische-manifestationen-bei-covid-19/> am 20.12.2021 publiziert.

Was gibt es Neues?

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

Neuroimmunologie

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

Redaktion

P. Berlit, Berlin

DGNeurologie 2022 · 5 (3): 197–209

<https://doi.org/10.1007/s42451-022-00429-8>

Angenommen: 8. März 2022

Online publiziert: 12. April 2022

© DGN 2022

Enzephalopathie

- Enzephalopathien zeigen eine klare Assoziation mit höherer Morbidität und Mortalität.
- Eine belastbare Grundlage für spezifische Therapiemaßnahmen existiert bislang nicht. Immunmodulatorische Ansätze (Steroide, IVIG, Plasmapherese, Antikörper) nehmen zu.

Enzephalitis

- Histologisch ist der Nachweis von SARS-CoV-2 in verschiedenen Hirnregionen beschrieben. Die Zeichen der Neuroinflammation korrelieren jedoch nicht mit dem Virusbefall, so dass vermutlich der lokal schädigende Einfluss des Virus keine entscheidende Rolle spielt.
- Eine akute Enzephalitis kann differenzialdiagnostisch Ausdruck einer Autoimmunenzephalitis sein, auch para- oder postinfektiös infolge einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten.
- Eine 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. Bei Patienten mit COVID liegt die Inzidenz bei 1,1–1,6%. Das Risiko ist insbesondere in den ersten Wochen nach der Infektion erhöht.
- Patienten mit typischem kardiovaskulärem Risikoprofil haben ein erhöhtes Risiko, bei SARS-CoV-2-Infektion einen Schlaganfall zu erleiden. Gleichzeitig gibt es vereinzelt auch kryptogene Schlaganfälle bei jüngeren COVID-19-Patienten ohne relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil mit einer Häufung großer Gefäßverschlüsse.
- Eine Assoziation zwischen COVID und Schlaganfall kann über eine immunologisch vermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems, aber auch über vaskuläre Komplikationen als Ausdruck schwerer sonstiger Organschäden vermittelt sein.
- Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese haben ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf der Erkrankung COVID-19.
- Bei der vakzininduzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) treten zerebrale Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) als seltene Komplikation der SARS-CoV-2-Impfung mit Vektorimpfstoffen auf.

Epilepsie

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

Nerven- und Muskelaaffektionen

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

Störungen der Chemosensorik

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

Neurologische Intensivmedizin

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

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

- Die Definition des Post-COVID-19-Syndroms erfolgt aktuell anhand zeitlicher Kriterien und kann Patienten unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion betreffen.
- Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des Post-COVID-19-Syndroms sind bislang noch unbekannt. Diskutiert werden neurotransmittervermittelte Veränderungen, eine postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen.
- Unterschieden werden müssen Symptome, deren Auftreten gehäuft nach SARS-CoV-2-Infektion beschrieben ist, von bekannten neurologischen Krankheitsbildern, die nach COVID-19 auftreten können.
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patienten auch noch 3 Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion beschrieben. Eine umfassende Diagnostik ist anzustreben.
- Es existiert aktuell keine kausale Therapie. Bestehen Hinweise auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus, kann immunmodulatorisch behandelt werden.
- Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die im Rahmen eines Post-COVID-19-Syndroms auftreten können, sind eine interdisziplinäre Behandlung und weitere Versorgung der Patienten anzustreben.

Neurorehabilitation bei Long- und Post-COVID-19-Syndrom

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung sollen eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließen fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein.
- Zur Behandlung von neurologischen Post-/Long-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 Aktivitätslimitierungen und 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.

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 mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit Anti-CD-20-Antikörpern oder unter einer Therapie mit einem S1P-Modulator sollten bereits 4 Wochen und über 60-Jährige und Risikopatienten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis (Boosterung) erhalten.
- Sehr selten können die in Deutschland zugelassenen COVID-19-Vakzine nach Erstgabe zu einer akuten Rhabdomyolyse, Fazialispareesen oder einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS) führen.
- Nach Vektorimpfstoffen wurden gehäuft Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) beobachtet. Die Gefahr ist etwa um das 10Fache im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen erhöht, aber deutlich niedriger als das Auftreten einer Thrombose im Rahmen der Erkrankung COVID-19.
- Leitbild der vakzininduzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) sind starke Kopfschmerzen, eine reduzierte Thrombozytenzahl, erhöhte D-Dimere, Plättchenfaktor-4-Antikörper und ein positiver VITT-Funktions-test. Therapie der Wahl sind die Gabe von Immunglobulinen und eine heparinfreie Antikoagulation.

Hier steht eine Anzeige.



Kernaussagen

Enzephalopathie

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

Meningoenzephalitis

- Bei neu aufgetretenen zentralneurologischen Symptomen, insbesondere Bewusstseinsstörungen, akuten kognitiven Defiziten und epileptischen Anfällen, soll eine weiterführende Diagnostik mit zerebraler Bildgebung (Magnetresonanztomographie [MRT]), Elektroenzephalographie (EEG) und Liquordiagnostik erfolgen.
 - Neben der Routineliquor- und Erregerdiagnostik sollte eine ergänzende Bestimmung von SARS-CoV-2 mit PCR und antineuronalen Antikörpern aus dem Liquor erfolgen.
 - Kalkuliert sollte bis zum Ausschluss einer Herpesenzephalitis eine Therapie mit einem Antitherpetikum erfolgen.
- Der Einsatz von Kortikosteroiden in hohen Dosen kann bei anhaltender Persistenz der Symptome versucht werden.

Schlaganfall

- Die Behandelnden von COVID-19-Patienten sollen bei möglichen zerebrovaskulären Komplikationen unverzüglich die notwendige Diagnostik veranlassen.
- Bei akutem Schlaganfall und nachgewiesener Infektion mit SARS-CoV-2 soll unter Einhaltung der entsprechenden Hygienemaßnahmen die gleiche Akutdiagnostik und Akutbehandlung erfolgen wie bei allen Schlaganfallpatienten.
- Wenn Thrombektomien in Intubationsnarkose erfolgen, sollten diese als videolaryngoskopische Intubation in Räumlichkeiten mit Absaugung erfolgen.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis

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

Epilepsie

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

Störungen der Chemosensorik

- Eine während der Pandemie neu auftretende Riechstörung/Anosmie soll Anlass geben zu Selbstisolation/Quarantäne, Testung auf SARS-CoV-2.

- Wenn sich die Riechfunktion nicht binnen 4 Wochen wieder normalisiert, sollten eine neurologische und HNO-ärztliche Vorstellung mit weiterer Diagnostik erfolgen.

Nerven- und Muskelaaffektionen

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

Neuroimmunologie

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

Neurologische Intensivmedizin

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

Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19-Syndrom

- Bei Hirnnervenausfällen, Myalgien und Neuropathien mehr als 3 Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion soll eine umfassende Diagnostik mit neurophysiologischer Testung und Labordiagnostik (einschließlich Liquor) erfolgen.
- Bei Konzentrations- und/oder Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen und weiteren ZNS-Symptomen mehr als 3 Monate nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion soll eine umfassende Diagnostik mit neuropsychologischer Testung, zerebraler Bildgebung und Labordiagnostik erfolgen.

- Bei Hinweisen auf einen autoimmunologischen Erkrankungsmechanismus sollte immunmodulatorisch behandelt werden.
- Das Post-COVID-19-Syndrom soll interdisziplinär versorgt werden.

Neurorehabilitation bei Long- und Post-COVID-19-Syndrom

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung soll eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließt fallbezogen auch eine prolongierte Beatmungsentwöhnung (Weaning) ein.
- Zur Behandlung von neurologischen Post-/Long-COVID-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 Aktivitätslimitierungen und resultierende Teilhabe-einschränkungen in Familie, Beruf und Gesellschaft entgegenzuwirken.
- Eine teilstationäre (ganztäglich ambulante) oder stationäre Neurorehabilitation sollte für Post-COVID-19-Betroffene verordnet werden, wenn nach COVID-19 krankheitsbedingt nicht nur vorübergehende neurologisch bedingte Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft bestehen oder drohen, die der multimodalen fachärztlichen und therapeutischen Behandlung bedürfen, wenn also ambulante Heilmittel für die Behandlung nicht ausreichen.

COVID-19-Impfungen

- Eine SARS-CoV-2-Impfung ist ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen, einschließlich Schwangerer und Stillender. Dabei sind die aktuellen Empfehlungen der STIKO zu beachten.
- Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit Anti-CD-20-Antikörpern oder mit S1P-Modulatoren sollten bereits 4 Wochen nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.
- Über 60-Jährige und Risikopatienten sollten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.
- Bei Verdacht auf eine vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) sollen Thrombozytenzahl und D-Dimere bestimmt werden.
- Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie sollen die Suche nach Plättchenfaktor-4-Antikörpern und ein VITT-Funktionstest sowie eine zerebrale Bildgebung zum Nachweis einer Hirnvenen- oder Sinusthrombose erfolgen.
- Bei Vorliegen einer VITT sollen die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation erfolgen.
- Wenn starke Kopfschmerzen 4 Tage bis 3 Wochen nach der SARS-CoV-2-Impfung mit einem Vektorimpfstoff auftreten und die Laborkriterien einer VITT erfüllt sind, können auch ohne Nachweis einer Thrombose die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation erfolgen.

Neurologische Manifestationen bei Post-COVID-19-Syndrom

Bearbeitet von Christiana Franke und Harald Prütz, Berlin

Definition und Inzidenz

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

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

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

Aufgrund der derzeitigen Datenlage lassen sich folgende 6 Aussagen treffen:

1. Die Definition des Post-COVID-19-Syndroms beruht auf dem zeitlichen Zusammenhang zur Akutinfektion. Patienten können unabhängig vom Schweregrad der Akutinfektion betroffen sein. Die sichere diagnostische Zuordnung ist dadurch erschwert, dass einzelne Symptome nicht spezifisch für das Krankheitsbild sind.
2. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des Post-COVID-19-Syndroms sind bislang noch unbekannt. Diskutiert werden neurotransmittervermittelte Veränderungen, eine endothelial-mikrozirkulatorische Dysregulation, eine (unspezifische) postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen.
3. Unterschieden werden müssen Symptome, deren Auftreten gehäuft nach SARS-CoV-2-Infektion beschrieben ist, von bekannten neurologischen Krankheitsbildern, die nach COVID-19 auftreten können.
4. Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien werden von Patienten auch noch 3 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 immunmodulatorisch behandelt werden.
6. Aufgrund der Vielzahl der Symptome, die im Rahmen eines Post-COVID-19-Syndroms auftreten können, sind eine inter-

disziplinäre Behandlung und weitere Versorgung der Patienten anzustreben.

Pathophysiologie

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

Mittels der ^{18}F FDG-PET (^{18}F)-Fluordesoxyglukosepositronenemissionstomographie) wurde bei 10/15 Long-COVID-Patienten mit neurokognitivem Defizit (weniger als 26/30 Punkte im MoCA-Test; „Montreal cognitive assessment“) in frontoparietalen Hirnregionen ein Hypometabolismus nachgewiesen [9]. Beim Follow-up [10] von 8 Patienten über 6 Monate zeigten sich eine Symptomverbesserung mit weitgehender Normalisierung des Hirnstoffwechsels in der PET.

Erfahrungen mit der SARS-CoV-1-Pandemie zeigten bereits, dass einzelne 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 (prä-morbiden) Erkrankungen.

Symptome und Therapie allgemein

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

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

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

Eine interdisziplinäre Behandlung unter Einbeziehung von internistischer, psychosomatischer und psychiatrischer Expertise ist sinnvoll. Besteht führend belastungsabhängige Dyspnoe,

sollte eine pulmologische Vorstellung, bei Herzrhythmusstörungen und Tachykardie eine kardiologische Vorstellung erfolgen. Bei Angststörungen, Panikattacken, Depressionen und funktionellen neurologischen Störungen ist eine psychiatrische bzw. psychosomatische (Mit-)Behandlung anzustreben. Bisher gibt es keine validen prädiktiven klinischen oder laborchemischen Parameter, die die Prognose eines Post-COVID-19-Syndroms eingrenzen lassen. Ob eine Vakzinierung zu einer Besserung der Post-COVID-19-Symptomatik führt, ist aktuell noch unzureichend untersucht.

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

Kognitive Störungen und Fatigue

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

Diagnostik. Bei kognitiven Defiziten sollte eine neuropsychologische Untersuchung inklusive des „Montreal cognitive assessment“(MoCA)-Testes erfolgen. Bei Auffälligkeiten im Screening sollten die Untersuchung von Serum und ggf. auch Liquor auf ZNS-Autoantikörper gegen intrazelluläre und Oberflächenantigene, eine zerebrale Bildgebung mittels kranialer Magnetresonanztomographie 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) ist Hinweis für eine autoimmune Genese [23].

Zur Einschätzung von Symptomatik und Schweregrad einer Fatigue sollten einfach zu erhebende psychometrische Selbstauskunftsinstrumente wie z. B. die Fatigue-Skala (FS), die „fatigue severity scale“ (FSS) oder die „fatigue assessment scale“ (FAS) eingesetzt werden. Als mögliche Biomarker sind mannosebindendes Lektin und erhöhte Werte für Interleukin 8 beschrieben, kommen aber in der Routine noch nicht zur Anwendung [24].

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

Kopfschmerzen

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

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

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

Hyposmie/Anosmie und Hypogeusie/Ageusie

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

Diagnostik. Eine Hyposmie/Hypogeusie oder Anosmie/Ageusie sollten über eine Testung (z. B. mit dem „SS-16-item sniffin-sticks test“ bzw. Schmecktestung) objektiviert werden. Neben einer neurologischen und/oder 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 Rezeptorneuronen anzuregen. Klassischerweise werden hierzu Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke eingesetzt [36] Hinsichtlich der Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden liegen widersprüchliche Berichte vor [29].

Myalgie, Muskelschwäche und Neuropathie

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

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

Therapie. Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit der Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik und dann gemäß der DGN-Leitlinie [33, 34]. Sollten die erhobenen Befunde al-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

lesamt normwertig sein, existiert keine kausale Behandlung. Physiotherapie und moderate körperliche Belastung sind zu empfehlen.

Zusammenfassung

Neurologische Manifestationen treten häufig bei Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom auf, v. a. Gedächtnisstörungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Myalgien und Neuropathien. Eine umfassende – ggf. interdisziplinäre – Diagnostik sollte bei Patienten eingeleitet werden, die länger als 3 Monate nach der Akutinfektion noch über residuelle oder neu aufgetretene Symptome klagten. Falls eine Immunbeteiligung nachgewiesen wird, kann eine immunmodulatorische Therapie als individueller Heilversuch begonnen werden. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht, die symptomatische Therapie erfolgt gemäß den Leitlinien der DGN. Eine frühzeitige und parallelisierte eingeleitete psychosomatische Mitbehandlung sollte den Patienten angeboten werden.

Rehabilitation bei neurologischen Manifestationen infolge COVID-19

Bearbeitet von Thomas Platz, Greifswald

Patientengruppen mit neurologischem Rehabilitationsbedarf nach COVID-19

Die unterschiedlichen o. g. neurologischen Manifestationsformen bei COVID-19 können einzeln oder auch kombiniert auftreten. Für das klinische Management und die Feststellung eines neurologischen (Früh-)Rehabilitationsbedarfs sind aus medizinischen, aber auch pragmatischen Gründen 2 Subgruppen von Long-/Post-COVID-19-Patienten zu unterscheiden, die wegen alltags- und/oder berufsrelevanter Körperfunktionsstörungen der neurologischen rehabilitativen Behandlung bedürfen [37]:

- Gruppe A: Patienten mit neurologischen Körperfunktionsstörungen, die – häufiger nach schweren bis kritischen Verläufen – seit der Akutphase fortbestehen und
- Gruppe B: Patienten, die nach primär milden und moderaten Verläufen ggf. auch erst zu einem späteren Zeitpunkt unter neurologischen Körperfunktionsstörungen leiden, die die Teilhabe am gesellschaftlichen und Arbeitsleben relevant einschränken.

Long-COVID-19 im Zusammenhang der hier gemachten Empfehlungen meint Manifestationen, die jenseits der ersten 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn einer COVID-19 bestehen, Post-COVID-19 in einem Zeitraum jenseits der ersten 12 Wochen [1, 2, 37].

Bei Gruppe A bestehen im Rahmen schwerer und kritischer Verläufe einer COVID-19 interindividuell unterschiedliche Kombinationen aus Lähmungen, kognitiven und emotionalen Störungen teilweise über lange Zeit fort und bedürfen der neurologischen (Früh-)Rehabilitation, sowohl primär postakut [38, 39], teilweise mit Beatmungsentwöhnungsbedarf [40], als auch ggf. (erneut) im weiteren Verlauf bei Persistenz von Funktionsstörungen, die sich durch die poststationär anschließende ambulante Behandlung nicht ausreichend verbessern lassen. Die Zustände ähneln einerseits anderen intensivpflichtigen Erkrankungen mit konsekutivem „post intensive care syndrome“ (PICS); zudem können in Zusammenhang mit COVID-19 wie o. g. verschiedene weitere spezifische Erkrankungen wie Schlag-

anfälle, Enzephalopathien, Enzephalomyelitiden, ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Hirnnervenneuritiden, Myositiden und Plexopathien auftreten, die alle mit spezifischem Rehabilitationsbedarf einhergehen (können).

Patienten der Gruppe B charakterisiert, dass der initiale COVID-19-Verlauf nicht schwer oder kritisch war und dennoch im Weiteren trotz gutem Überwinden der primären Infektion ggf. über viele Monate persistierend alltags- und berufsrelevante neurologische Defizite fortbestehen. In prospektiven Beobachtungsstudien fanden sich 3 bzw. 6 Monate nach der Infektion gehäuft als neurologische Funktionsstörungen neben einer Hyposmie oder Anosmie eine geminderte psychophysische Belastbarkeit, periphere Lähmungen (CIP/CIM), kognitive Defizite und/oder Kopfschmerzen bzw. Muskelschmerzen, nicht selten auch begleitet von psychischen Belastungen (Depressivität, Ängste, posttraumatische Belastungsstörung, [3, 41]).

Auf eine ausführliche erneute Darstellung der Literatur kann an dieser Stelle verzichtet werden; diese ist oben bzw. in der S2k-LL SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-)Rehabilitation (Version 2; Stand 01.11.2021) wiedergegeben [37]. Wichtig zu beachten ist, dass alle (Long-/Post-)COVID-19-Betroffenen mit sensorischen, sensomotorischen, kognitiven und/oder emotionalen Veränderungen einer adäquaten neurologischen Evaluation und bei Bedarf einer neurorehabilitativen Versorgung zugeführt werden sollen.

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

Empfehlungen für Patienten mit neurologischem Rehabilitationsbedarf nach COVID-19

- Bei verbleibenden relevanten Schädigungen des peripheren und/oder zentralen Nervensystems nach einer COVID-19-Akutbehandlung sollen eine neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation oder Anschlussrehabilitation durchgeführt werden, diese schließen 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 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.

COVID-19-Impfungen

Bearbeitet von Jörg B. Schulz, Aachen

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

1. 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.
2. Patienten mit einer ausgeprägten Immundefizienz oder unter einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit Anti-CD20-Antikörpern oder unter einer Therapie mit S1P-Modulatoren sollten bereits 4 Wochen und über 60-Jährige und Risikopatienten 6 Monate nach einer Grundimmunisierung eine erneute Impfdosis erhalten.
3. Abgesehen von möglichen unspezifischen Impfreaktionen in den ersten beiden Tagen gelten COVID-19-Impfungen als nebenwirkungsarm.
4. Nach Vektorimpfstoffen wurden gehäuft Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) beobachtet. Die Gefahr ist etwa um das 10Fache im Vergleich zu mRNA-Impfstoffen erhöht, aber deutlich niedriger als das Auftreten einer Thrombose im Rahmen einer COVID-19.
5. Es handelt sich um eine vakzininduzierte 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 sind die Gabe von Immunglobulinen und eine Antikoagulation.

Indikationen

Das wirksamste Mittel, die COVID-19-Pandemie einzudämmen und zu bekämpfen, ist die Impfung gegen SARS-CoV-2. Zum jetzigen Zeitpunkt (8/2021) sind in Deutschland und der EU 4 Impfstoffe zugelassen: 2 basierend auf mRNA-Technologie, Comirnaty[®] von BioNTech [42] und Spikevax[®] von Moderna Biotech [43], und 2 basierend auf Adenovirusvektortechnologie, Vaxzevria[®] von AstraZeneca [44, 45] und COVID-19 Vaccine Janssen[®] von Janssen-Cilag/Johnson & Johnson [46]. In den Zulassungsstudien führten alle Impfstoffe zu einem hohen Impferfolg in den getesteten Altersgruppen mit Antikörpernachweis und im Vergleich zu placebobehandelten Probanden einem Schutz von z. T. über 90 % vor einer SARS-CoV-2-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 [47]. Impfdurchbrüche werden unter den neuen Varianten beobachtet, die Erkrankungsverläufe scheinen aber milder zu sein. In einer vergleichenden Real-World-Studie wurde die Effektivität der Impfungen untersucht. Die Effektivität betrug bei den mRNA-Impfstoffen nach vollständiger Immunisierung 89–91 % hinsichtlich der Aufnahme auf eine Intensivstation, Vorstellung in einer Notaufnahme oder dringlicher stationärer Behandlungsindikation [48]. Bei über 85-Jährigen wurde eine Effektivität von 83 % erreicht. Im Ver-

gleich hierzu betrug die Effektivität von Vaxzevria[®] 68–73 % über alle Altersgruppen.

Stand Dezember 2021 ist laut STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut) die SARS-CoV-2-Impfung ab einem Alter von 5 Jahren möglich und soll bei allen Menschen ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen. Ab einem Alter von 5 Jahren stehen die beiden mRNA-Impfstoffe zur Verfügung, für die über 18-Jährigen zusätzlich die beiden Vektorimpfstoffe. Bei den beiden mRNA-Impfstoffen und Vaxzevria[®] sind jeweils 2 Impfdosen notwendig, das COVID-19 Vaccine Janssen[®] ist als einmalige Impfung zugelassen. Hier gibt es inzwischen aber auch die STIKO-Empfehlung einer 2. 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 [49].

Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz sollen laut STIKO eine Impfserie bestehend aus 2 Impfdosen eines mRNA-Impfstoffs erhalten. Personen, die zur ersten Impfung einen vektorbasierten Impfstoff (Vaxzevria[®] oder COVID-19 Vaccine Janssen[®]) erhalten haben, sollen als weitere Impfdosis einen mRNA-Impfstoff im Abstand von mindestens 4 Wochen erhalten (STIKO, [50]). Ferner soll allen Personen mit einer Immundefizienz 6 Monate nach einer Grundimmunisierung die zusätzliche Impfdosis eines mRNA-Impfstoffs angeboten werden [49]. Bei schwer immundefizienten Patienten, das schließt Patienten unter einer Kortikoidstoßtherapie, einer Therapie mit Methotrexat (> 20 mg/Woche), Azathioprin (> 3 mg/kgKG und Tag), Cyclophosphamid oder einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab) sowie unter einer Therapie mit einem S1P-Modulator (Fingolimod, Siponimod, Ponesimod, Ozanimod) ein, sollte eine 3. Impfdosis bereits 4 Wochen nach der 2. Impfdosis zur Optimierung der primären Impfserie gegeben werden [49]. Bei organtransplantierten Patienten, unter Hämodialyse und bei immunsuppressiv behandelten Patienten wurde durch eine 3. Impfung die Rate der antikörperpositiven Patienten von 40 % auf 60 % gesteigert [51, 52].

Eine serologische Antikörpertestung wird nicht grundsätzlich empfohlen, kann aber bei Patienten mit schwerer Immundefizienz erwogen werden. Tatsächlich wurde bei Patienten mit multipler Sklerose, die mit den B-Zell-depletierenden Anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ocrelizumab oder Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Analogen (Fingolimod) behandelt wurden, eine niedrige bzw. fehlende humorale Immunantwort beobachtet [50, 53, 54]. Daher ist eine Impfung, wenn möglich, 6 Wochen vor Einleitung einer immunmodulierenden Therapie zu empfehlen. Die Impfantwort ist besser mit zunehmendem Abstand zur Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern.

Nebenwirkungen

Der Wirksamkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 sind potenzielle, auch neurologische Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Wie auch bei anderen Impfungen wird über ein gehäuftes Auftreten von Guillain-Barré Syndromen (GBS), Plexopathien, Hirnnervenläsionen (u. a. ein- bzw. beidseitige Fazialispareesen), Enzephalomyelitiden, Myositiden und Anaphylaxien berichtet [55]. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Myokarditis oder

Perikarditis kommen. In der Regel ist es aus methodischen Gründen schwierig, eine Impfassoziation zu belegen, da die genannten Erkrankungen auch spontan auftreten.

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 vakzininduzierten immunologischen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) mit Sinus- und/oder Hirnvenenthrombose (SVHT) nachgewiesen werden [56, 57]. 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 2–30 Tage nach der Impfung, erhöhte D-Dimere, der CT- oder MR-angiographische Nachweis einer SHVT, der Nachweis einer Thrombozytopenie, positive PF4-Antikörper und ein pathologischer VITT-Thrombozytenfunktionstest [58].

Bis zum 31.08.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 101.877.124 Impfungen durchgeführt, davon 76.982.568 Impfungen mit Comirnaty[®] (BioNTech), 9.396.381 Impfungen mit Spikevax[®] (Moderna), 12.645.915 Impfungen mit Vaxzevria[®] (AstraZeneca) und 2.852.260 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff von Janssen[®] (https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=6Bis). Zu diesem Zeitpunkt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut für Vaxzevria[®] insgesamt 174 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet. Dabei handelte es sich um 103 Frauen und 70 Männer. 169 Fälle bezogen sich auf die erste Impfdosis. Bezogen auf die 1. Impfung betrug die Melderate 1,83 auf 100.000 Impfdosen. Nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Janssen[®] wurden 13 Fälle gemeldet, davon 3 Frauen und 9 Männer.

Eine Befragung aller Kliniken für Neurologie in Deutschland identifizierte bis Mitte April 2021 45 Fälle von SHVT nach COVID-19-Impfung [58]. Von den SHVT-Patienten waren 35 (77,8%) weiblich, und 36 (80,0%) waren unter 60 Jahre alt. 53 Ereignisse wurden nach der Impfung mit Vaxzevria[®] (85,5%), 9 nach der Comirnaty[®]-Impfung (14,5%) und keines nach der Spikevax[®]-Impfung beobachtet. Nach 7.126.434 ersten Impfstoffdosen betrug die Inzidenzrate von SHVT innerhalb 1 Monats nach Verabreichung der ersten Dosis 0,55 (95%-KI: 0,38–0,78) pro 100.000 Personenmonate (was einem Risiko für CVT innerhalb der ersten 31 Tage von 0,55 pro 100.000 Personen entspricht) für alle Impfstoffe und 1,52 (1,00–2,21) für Vaxzevria[®] (nach 2.320.535 Erstdosen). Das bereinigte Inzidenzratenverhältnis betrug 9,68 (3,46–34,98) für Vaxzevria[®] im Vergleich zu mRNA-basierten Impfstoffen und 3,14 (1,22–10,65) für Frauen im Vergleich zu Nicht-Frauen. Bei 26/45 Patienten mit SHVT (57,8%) wurde eine vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) als hochwahrscheinlich eingestuft. Eine signifikant unterschiedliche Altersabhängigkeit bestand nicht, eine VITT trat auch bei Geimpften über 60 Jahren auf.

Diese erhöhte Thromboserate 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 2,4/1 Mio. auf [59]. Das geschätzte Risiko einer impfinduzierten SHVT liegt zwi-

schen 1:150.000 und 1:470.000 [60]. Das Risiko einer SHVT bei einer COVID-19-Erkrankung wird bei 537.913 betroffenen Patienten mit 1:25.000 angegeben [61], 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 10-mal höher als nach Impfung mit einem Vektorimpfstoff. Nach einer Influenzaimpfung besteht kein erhöhtes Risiko [61].

Eine VITT-induzierte SHVT wird nach Vaxzevria[®]-Impfung (und vermutlich auch Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen[®]) durch eine entzündliche Reaktion und Immunstimulation mit Antikörperbildung gegen Plättchenantigene (PF4) hervorgerufen. Diese Antikörper induzieren dann unabhängig von Heparin über den FC-Rezeptor eine Thrombozytenaktivierung in Analogie zur, aber nicht identisch mit der, heparininduzierten Thrombozytopenie. Alle Patienten, die positiv auf Antikörper gegen PF4 getestet wurden, waren positiv im Thrombozytenaktivierungsassay in der Anwesenheit von PF4 und unabhängig von Heparin. Die Thrombozytenaktivierung wurde gehemmt durch Heparin, Fc-Rezeptor-blockierende monoklonale Antikörper und Immunglobuline [56].

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 der Impfung, gefolgt von fokalen neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Bei der Hälfte der Patienten kommt es im Rahmen der SVHT zu intrazerebralen Blutungen.

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

Bis zum Ausschluss einer VITT sollten auf eine Antikoagulation mit Heparinen verzichtet und auf alternative, HIT-kompatible Präparate ausgewichen werden [62]. Hier kommen Argatroban, Bivalirudin, Fondaparinux oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) in Betracht. Bei Patienten mit gesicherter VITT-SVHT kann der prothrombotische Pathomechanismus sehr wahrscheinlich durch die Gabe von hochdosierten i.v. Immunglobulinen (IVIG), z.B. in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht und Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen oder 0,4 g/kg und Tag für 5 Tage, unterbrochen werden [63, 64]. Wenn Antikoagulation und IVIG-Gabe rechtzeitig erfolgen, können die thrombotischen Komplikationen sogar verhindert werden. In einer kleinen Fallserie wurde über 11 Patienten berichtet, die sich 5–18 Tage nach der Vaxzevria-Impfung mit starken Kopfschmerzen vorstellten, ohne dass bis dahin eine radiologisch nachweisbare SHVT vorlag. Alle Patienten wiesen aber eine Thrombozytopenie, hohe D-Dimer-Werte und hohe Werte von Anti-PF4-Heparin-IgG-Antikörpern auf. Wenn die Behandlung mit Immunglobulinen und/oder Antikoagula-

tion innerhalb der ersten Kopfschmerzstage eingeleitet wurde, konnte das Auftreten von SHVT-assoziierten Komplikationen und eine bleibende neurologische Beeinträchtigung verhindert werden [65].

Vermutlich treten aber nicht nur VITT-assoziierte SHVT, sondern auch primäre intrazerebrale Blutungen und embolische Ischämien auf [58].

Ein Kausalzusammenhang zwischen einem Guillain-Barré-Syndrom und einer COVID-19-Impfung wurde mehrfach vermutet, aber auch hier müssen die Hintergrundinzidenzen von ca. 1,70:100.000–1,84:100.000 pro Jahr berücksichtigt werden [66], d. h. in Deutschland treten jährlich 1500 Fälle auf. Meistens wurden für COVID-19-assoziierte Guillain-Barré-Syndrome nur Fallserien beschrieben. Eine Auswertung des Paul-Ehrlich-Instituts ergibt kein Risikosignal für die mRNA-Impfstoffe, die Meldung nach Impfungen mit einem Vektorimpfstoff betrug 1 Meldung auf 100.000 bzw. 133.000 Impfdosen [67]. Basierend auf einer Beobachtungsstudie nach Marktzulassung von COVID-19 Vaccine Janssen® wurden von Februar bis Juli 2021 Nebenwirkungen erfasst und mit Hintergrundinzidenzen verglichen. Es wurde über 1 Fall pro 100.000 Impfdosen berichtet. Daraus resultiert eine leicht erhöhte Inzidenz von ca. 8,36 Guillain-Barré-Fällen/100.000 Personenjahre nach Impfung vs. 2 Fällen/100.000 Personenjahre als Hintergrundinzidenz [68].

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 2. Impfung [67].

Literatur

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Zugegriffen: 19.12.2021
2. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Zugegriffen: 19.12.2021
3. 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, Djamschidian A, Kiechl S, Seppi K, Loeffler-Ragg J, Pfaußler B, Helbok R (2021) Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: a prospective observational cohort study. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.14803>
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 (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100122>
5. Boesl F, Audebert H, Endres M, Pruess H, Franke C (2021) 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*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738405>
6. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J (2020) Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sci* 10(12):1012. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>
7. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M (2020) Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 95(12):e1754–e1759. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001011>
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 (2021) Cerebrospinal fluid analysis post-COVID-19 is not suggestive of persistent central nervous system infection. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.26262>
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 (2021) Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 144(4):1263–1276. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
10. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, Weiller C, Meyer PT, Dressing A, Hosp JA (2021) Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med* 62(7):910–915. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>
11. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020) Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
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 (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
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, Verry C, Wyplosz B, Zaidan M, Becquemont L, Montani D, Monnet X (2021) Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
14. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG (2021) Preparing for the long-haul: autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci* 235:102841. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102841>
15. Carroll E, Neumann H, Aguero-Rosenfeld ME, Lighter J, Czeisler BM, Melmed K, Lewis A (2020) Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia* 61(10):e135–e139. <https://doi.org/10.1111/epi.16683>
16. Baghbanian SM, Namazi F (2020) Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)—a case report. *Acta Neurol Belg*. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01497-x>
17. Zoghi A, Ramezani M, Roozbeh M, Darazam IA, Sahraian MA (2020) A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord* 44:102324. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102324>
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 (2021) Focal seizures with impaired awareness as long-term neurological complication of COVID-19: a case report. *Neurol Sci* 42(7):2619–2623. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05233-y>
19. Kim JW, Abdullayev N, Neuneier J, Fink GR, Lehmann HC (2021) Post-COVID-19 encephalomyelitis. *Neurol Res Pract* 3(1):18. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00113-4>
20. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, Angelone S, Brugliera L, Tettamanti A, Beretta L, Iannaccone S (2021) COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>
21. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E et al (2021) Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Front Neurol* 12:643646. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643646>
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, Cheallaigh NC, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 15(11):e240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
23. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U (2021) Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>

24. Kedor C et al (2021) Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany: a first analysis of a prospective observational study. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>
25. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, García-Azorín D, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L (2021) 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*. <https://doi.org/10.1177/03331024211020404>
26. <https://dgn.org/leitlinien/II-56-1I-therapie-des-episodischen-und-chronischen-kopfschmerzes-vom-spannungstyp/>. Zugegriffen: 19.12.2021
27. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O (2021) Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol* 28(1):28–35. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>
28. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T (2019) Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO* 67(4):274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
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 (2021) Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol* 11(7):1041–1046. <https://doi.org/10.1002/alr.22788>
30. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-067-diagnostik-bei-polyneuropathien-2019/>. Zugegriffen: 19.12.2021
31. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-051-diagnostik-und-differenzialdiagnose-bei-myalgien-2020/>. Zugegriffen: 19.12.2021
32. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-115-diagnostik-von-myopathien-2021/>. Zugegriffen: 19.12.2021
33. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-130-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden-2018/>. Zugegriffen: 19.12.2021
34. <https://dgn.org/leitlinien/II-69-1I-myositis-syndrome/>. Zugegriffen: 19.12.2021
35. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacute-symptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>. Zugegriffen: 19.12.2021
36. Hüttenbrink KB et al Riech- und Schmeckstörungen. S2k-Leitlinie der DGHNO/KHC. Stand: 31.10.2016. AWMF online. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>. Zugegriffen: 30. Juni 2020
37. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-008.html>. Zugegriffen: 19.12.2021
38. Pincherle A, Jöhr J, Pancini L, Leocani L, Dalla Vecchia L, Rylvlin P, Schiff ND, Diserens K (2020) Intensive care admission and early neuro-rehabilitation. Lessons for COVID-19? *Front Neurol* 11:880. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00880>
39. Piquet V, Luczak C, Seiler F et al (2021) 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* 102(6):1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.01.069>
40. Hassenpflug MS, Jun D, Nelson DR, Dolinay T (2020) Post-COVID recovery: characteristics of chronically critically ill patients admitted to a long-term acute care hospital. *F1000Res* 9:1241. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26989.2>
41. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L et al (2021) Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany—a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603–2615
43. Baden LR, Sahly HME, Essink B et al (2020) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403–416
44. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al (2021) 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* 397(10269):99–111
45. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ et al (2021) 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* 396(10267):1979–1993
46. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A et al (2021) Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 384(23):2187–2201
47. Wall EC, Wu M, Harvey R et al (2021) Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* 397(10292):2331–2333
48. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL et al (2021) Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Engl J Med* 385(4):320–329
49. STIKO (2021) Beschluss der STIKO zur 11. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiol Bull* 39:3–10
50. Kling K, Vygen-Bonnet S, Burchard G-D et al (2021) STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung bei Personen mit Immundefizienz und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiol Bull* 39:11–41
51. Frantzen L, Thibeaut S, Moussi-Frances J et al (2021) COVID-19 vaccination in haemodialysis patients: good things come in threes. *Nephrol Dial Transplant* 36(10):gfab224
52. Kamar N, Abravanel F, Marion O et al (2021) Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 385(7):661–662
53. Sabatino JJ, Mittl K, Rowles W et al (2022) Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapies on SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.10.21262933>
54. Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM et al (2021) Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 27(11):1990–2001. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01507-2>
55. Diener HC, Berlit P, Gerloff C et al (2022) Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19 Impfung. *Info Neurol Psychiatr* 24:32–43
56. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al (2021) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2092–2101
57. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al (2021) Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2124–2130
58. Schulz JB, Berlit P, Diener H et al (2021) COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 90(4):627–639
59. Bikkeli B, Chatterjee S, Arora S et al (2021) Cerebral venous sinus thrombosis in the US population, after adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccination, and after COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 78(4):408–411
60. Siegler JE, Klein P, Yaghi S et al (2021) Cerebral vein thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke* 52(9):3045–3053
61. Taquet M, Husain M, Geddes JR et al (2021) Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *eClinicalMedicine* 39:101061
62. Ferro JM, de Sousa DA, Coutinho JM, Martinelli I (2021) European stroke organization interim expert opinion on cerebral venous thrombosis occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *Eur Stroke J* 6(3):CXVI–CXXI. <https://doi.org/10.1177/23969873211030842>
63. Graf T, Thiele T, Klingebiel R et al (2021) 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* 268(12):4483–4485. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10599-2>
64. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al (2021) Adjunct immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 385(8):720–728
65. Salih F, Schönborn L, Kohler S et al (2021) Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache. *N Engl J Med* 385(22):2103–2105. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112974>
66. Levison LS, Thomsen RW, Christensen DH et al (2019) Guillain-Barré syndrome in Denmark: validation of diagnostic codes and a population-based nationwide study of the incidence in a 30-year period. *Clin Epidemiol* 11:275–283

67. Paul-Ehrlich-Institut (2021) 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. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-31-08-21.pdf?__blob=publicationFile&v=6. Zugegriffen: 30. Sept. 2021

68. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB et al (2021) Association of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré syndrome, February–July 2021. JAMA 326(16):1606–1613. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.16496>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Berlit
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Berlin, Deutschland
berlit@dgn.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Siehe Interessenkonflikterklärung auf www.dgn.org/leitlinien.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Fachnachrichten

Spendenaufwurf für die Ukraine

Sammlung von chirurgischem Material

Neben vielen unschuldigen Toten und der größten Flüchtlingsbewegung in Europa seit dem II. Weltkrieg führt der Krieg gegen die Ukraine zu massiven Zerstörungen der Infrastruktur des Landes. Ärztinnen und Ärzte arbeiten daher aktuell unter extrem schwierigen Bedingungen. Prof. Andrij Nykonenko ist Gefäßchirurg aus Zaporizhzhya (Südukraine) und Vertreter der Ukraine bei der ESVS. Er musste aus seiner Heimatstadt fliehen und arbeitet nun im Regionalkrankenhaus in Uzhgorod, in der Nähe der slowakisch-ukrainischen Grenze. Er ist sehr gut mit den gefäßchirurgischen Kolleginnen und Kollegen aus der Ukraine vernetzt und bittet Sie um Spenden.

Besonders benötigt werden: Schmerzmittel, Antibiotika und orale Antikoagulantien sowie Nahtmaterial (Polypropylen 4/0-7/0), Abdeckmaterialien, OP-Kittel, resorbierbare Hämostyptika, Fogarty-Katheter, Vacuum-Verbände inkl. wiederverwendbarer Pumpen und Stirnlampen (da oft in abgedunkelten Räumen operiert werden muss).

Prof. Nykonenko ist in der Lage, o.g. Materialien innerhalb der Ukraine an Kliniken im ganzen Land zu verteilen. Die Gefäßchirurgie am Klinikum rechts der Isar übernimmt die Koordination in Deutschland. Wir bitten Sie sehr herzlich, Sachspenden an folgende Adresse zu schicken:

Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie
Sekretariat Prof. H.-H. Eckstein
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstrasse 22
81675 München

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, www.gefaesschirurgie.de