

Schwere von Post-COVID korreliert mit Schwere der Akutinfektion

Neurologische Manifestationen des Post-COVID-Syndroms

Steven Drahn, Klinik für Neurologie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin

Ein Post-COVID-Syndrom wird typischerweise diagnostiziert, wenn z. B. pulmonale, neurologische oder psychiatrische Symptome mindestens 12 Wochen über die akute Infektion hinaus fortbestehen. Fatigue, Kopfschmerzen, kognitive Einschränkungen und Depressionen sind häufige neuropsychiatrische Langzeitfolgen, die neben einer strukturierten Differenzialdiagnostik auch ein rehabilitatives Therapiekonzept erfordern.

Definition

Neben der intensiven medialen Berichterstattung zu den aktuellen Infektionszahlen, Lockdown-Maßnahmen und Impfungen wurde bereits nach der ersten Infektionswelle von zahlreichen Patienten nach COVID-19-Infektion mit langanhaltenden Folgesymptomen berichtet. Die wissenschaftliche Definition des Begriffes Long-COVID- bzw. Post-COVID-Syndrom wird dabei bis heute nicht einheitlich verwendet.

Unter Long-COVID wird in der Regel das Weiterbestehen mindestens eines Symptoms über 2–4 Wochen nach der Akutinfektion verstanden [1], während von Post-COVID-Syndromen eher nach einem Zeitraum von 12 Wochen gesprochen wird [2]. Eine klare Definition bezüglich der Symptomintensität bzw. Alltagsrelevanz wird für die Diagnose bisher nicht gefordert. Der Begriff des „Syndroms“ suggeriert dabei eine relativ spezifische Symptomkonstellation, wobei diese in der Querschnittsbetrachtung nicht existiert.

Symptomatik und Epidemiologie

Das Post-COVID-Syndrom umfasst Beschwerden im pulmonalen, kardiovaskulären, neurologischen und gastrointestinalen Spektrum. Als neurologische und psychiatrische Symptome treten dabei Fatigue, Schlafstörungen, Myalgi-

en, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Anosmie, Kopfschmerzen, Benommenheitsgefühl, Angststörungen und Depressionen auf (**Tab. 1**) [3]. Hierbei werden unter den Betroffenen besonders häufig die Fatigue (50–70%), ein persistierender Geruchsverlust (>20%), Gedächtnisstörungen (>30%) und auch posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS, ca. 30% nach intensivstationärer Behandlung) berichtet. Die psychiatrischen Folgestörungen bestehen insgesamt häufiger nach einer schweren Infektion mit intensivstationärer Therapie, während auch milde Verläufe häufig z. B. mit einer Fatigue assoziiert waren [3].

Es existieren auch Fallberichte zum Auftreten von Enzephalomyelitiden, also entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die in der Regel ohne den Nachweis von antiviralen Antikörpern im Liquor auftreten. Die Symptome sind hier abhängig von der genauen Lokalisation (z. B. Querschnittssyndrome bei Rückenmarksbeteiligung) [4].

Die Datenlage zur Gesamtprävalenz eines Post-COVID-Syndroms ist uneinheitlich. In der aktuell geltenden S1-Leitlinie „Post-COVID/Long-COVID“ wird nach schweren Infektionsverläufen eine Häufigkeit von 13,3% nach 4 Wochen, 4,5% nach 8 Wochen und

2,3% nach über 12 Wochen angegeben [4]. Studien aus dem Jahr 2020 zeigten bei hospitalisierten Patienten im Verlauf nach 60 Tagen noch bei über 90% mindestens ein persistierendes Symptom [6]. Die Lebensqualität wurde hierdurch subjektiv bei 40% der Betroffenen relevant eingeschränkt [6]. Auch im langfristigen Verlauf nach der Erkrankung bilden sich die Beschwerden nicht in jedem Fall zurück. Befragungen von COVID-Patienten aus Wuhan 6 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ergaben immer noch bei 76% mindestens ein Symptom. Dabei waren Fatigue und Muskelschwäche mit Abstand am häufigsten vertreten [7].

Diese deutlichen Unterschiede lassen sich wahrscheinlich durch die gewählten Nachbeobachtungszeiträume (schwankend zwischen 4 Wochen und >3 Monaten, Selektionsbias), methodische Differenzen (persönliche Nachuntersuchung vs. telefonische Befragung als „detection bias“) und auch durch regionale Unterschiede (ethnische Gruppen, Gesundheitssysteme) erklären.

Die Prognose bei persistierenden Riechstörungen (Hyp-/Anosmie) ist in der Regel positiv. Nach den ersten 1–2 Monaten behalten 5–20% der Betroffenen eine spürbare Einschränkung [8]. Die mittlere Dauer von Riechstörungen wird in Post-COVID-Ambulanzen mit 2,5 Monaten angegeben [9].

Post-COVID oder einfach nur Post-Infektionssyndrom?

Es stellt sich die berechtigte Frage, ob das Post-COVID-Syndrom eine spezifische Erscheinung der COVID-19-Infektion ist. Dabei ist ein entscheidender Risikofaktor die Notwendigkeit zur inten-

Tab. 1: Häufige neurologische und psychiatrische Symptome eines Post-COVID-Syndroms, modifiziert nach [2, 3]

unspezifische Symptome	Fatigue
	Benommenheitsgefühl
	Kopfschmerzen
	Schlafstörungen
kognitive Symptome	Konzentrationsstörungen
	Gedächtnisstörungen
peripher neurologische Symptome	Parästhesien
	Myalgien
Symptome einer Hirnnervenbeteiligung	Geruchs-/Geschmacksstörungen
	Tinnitus
psychiatrische Symptome	Depressionen
	posttraumatische Belastungsstörung
	Angsterkrankungen
seltene spezifische Folgeerkrankungen	Enzephalitis
	Myelitis
	Guillain-Barré-Syndrom

sivmedizinischen Behandlung und die Notwendigkeit zur Beatmung.

So wird unter dem Begriff PICS („post intensive care syndrome“) die Gesamtheit aus physischen und psychischen Folgeschäden einer intensivstationären Behandlung unabhängig von der Grunderkrankung bezeichnet. Aus neurologischer Perspektive können hier zum Beispiel die „critical illness“ Polyneuropathie (CIP) und Myopathie (CIM) und deren Überlappung (CINM, „critical illness neuromyopathy“) auftreten. Diese erfordern regelhaft eine monatelange Rehabilitationsphase nach längeren ITS-Aufenthalten [10]. Auch prolongierte oder persistierende kognitive Einschränkungen können den Verlauf bei einem PICS prägen und sind mit einer bekannten Demenz und dem Auftreten eines deliranten Syndroms im Behandlungsverlauf assoziiert [10].

Die gleichen Mechanismen und Risikofaktoren führen dementsprechend auch bei COVID-19-Patienten nach ITS-Behandlung zu Folgestörungen. Als zusätzliche psychische Belastungsfaktoren sind offensichtlich die verschärften Hygienemaßnahmen bei den infizierten Pa-

tienten mit Reizdeprivation und sozialer Isolation zu nennen.

Eine zusätzliche Verschlechterung der Symptome kann durch psychiatrische Erkrankungen entstehen, die bereits zuvor diagnostiziert waren oder erst im Krankheitsverlauf auftreten (z. B. PTBS, Depressionen) [3]. Auch die beiden Epidemien mit SARS-CoV-1 und dem MERS-Virus zeigten vergleichbare Raten von neurologischen und psychiatrischen Folgestörungen bei hospitalisierten Patienten [3, 5].

Bemerkenswert ist allerdings, dass auch Patienten mit leichteren bis mittelschweren Verläufen einer COVID-19-Infektion noch nach Monaten über einschränkende Symptome klagen. Auch ohne mechanische Beatmung und ohne manifeste Organschädigung können Patienten, die ansonsten der Gruppe mit einem niedrigen Erkrankungsrisiko zugeordnet werden, betroffen sein [11].

Selbst bei Kindern konnten in Befragungen trotz milder Krankheitsverläufe im Mittel noch nach 8 Monaten Symptome eines Post-COVID-Syndroms eruiert werden. Am häufigsten waren hier

Fatigue, Kopf- und Bauchschmerzen zu nennen [12]. Dabei scheinen pathophysiologische Mechanismen am Werk, die über das zu erwartende Maß einer normalen Atemwegserkrankung hinaus Symptome verursachen.

Hypothesen zur Pathophysiologie

Im Vordergrund der wissenschaftlichen Diskussion stehen die Nachwirkungen von manifesten Organschädigungen während der Akutinfektion, eine Viruspersistenz mit immunologischer Daueraktivierung, eine Hyperinflammation und autoimmune Prozesse [13]. Dabei bleibt unklar, ob pathophysiologische Subtypen eines Post-COVID-Syndroms definierbar sind, die in der Folge einer spezifischen Therapie zugänglich sein könnten [5].

Zu den Organschädigungen, die vor allem in Korrelation zur Erkrankungsschwere auftreten, gehören Hirninfarkte, Thromboembolien verschiedener Lokalisationen, eine chronische Niereninsuffizienz, Lungenfibrosen und Myokarditiden [14]. Ursächlich wird insbesondere in Bezug auf vaskuläre Komplikationen eine Entzündung der inneren Gefäßwand angenommen. Dabei scheinen direkte virale Effekte an den Endothelzellen eine Rolle zu spielen [14]. Eine kleine nuklearmedizinische Studie zeigte bei einem Teil genesener COVID-Patienten Hinweise auf eine entzündliche Vasculopathie großer Arterien [15].

Verschiedene Studien wiesen mittels wiederholter RT-PCR auf SARS-CoV-2 bei einigen Patienten noch bis zu 4 Monate nach der klinischen Infektion eine Virusausscheidung über respiratorische Epithelien bzw. den Dünndarm nach. Eine prolongierte asymptomatische Viruspersistenz könnte über eine fortdauernde Immunreaktion zum Post-COVID-Syndrom beitragen [13].

Auf der Ebene des Immunsystems werden bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom teils erhöhte Spiegel von z. B. Interferon- γ und Interleukin-2 als Marker einer Hyperinflammation gesehen [3]. Zudem wird eine autoimmune Hypothese durch Aktivierung autoreaktiver T-Zellen über antigenpräsentierende Zellen und eine überlappende Pathogenese mit rheumatologischen Systemerkrankungen diskutiert [13, 16].

Risikofaktoren für ein Post-COVID-Syndrom

Die Analyse von Daten Genesener erbrachte verschiedene prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines Post-COVID-Syndroms. So ist in verschiedenen Studien das weibliche Geschlecht mit einer erhöhten Inzidenz von entsprechenden Symptomen assoziiert [13]. Daneben sind ein höheres Alter (>70), ein hoher Body-Mass-Index (BMI) und das Vorhandensein von mindestens 5 Erkrankungssymptomen innerhalb der ersten Woche nach COVID-Infektion Prädiktoren für das spätere Post-COVID-Syndrom [17].

Diagnostik bei neurologischen Post-COVID-Symptomen

Neben der Erfragung der zeitlichen Abfolge von Symptomen im Verlauf nach der COVID-Infektion sollte eine klinisch-neurologische Untersuchung bei jedem Patienten erfolgen. Weitere apparative, bildgebende oder invasive Maßnahmen sollten nur symptomorientiert erfolgen. Hierunter sind neurophysiologische Untersuchungen, MR-Bildgebung und erweiterte Blut- und Liquoruntersuchungen anzuführen, die bei anhaltenden Kopfschmerzen, neurologischen Herdsymptomen, epileptischen Anfällen, kognitiven Defiziten und anhaltender Fatigue erforderlich sind. Entsprechend des Leitsymptoms kann jeweils ein diagnostischer Algorithmus in Anlehnung an die bereits geltenden Leitlinien der Fachgesellschaften erfolgen [2].

Ein Ziel dieser Diagnostik sollte auch die Erkennung konkurrierender Differenzialdiagnosen sein, die in bloßem zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-Infektion auftraten und ggf. eine spezifische Therapie erfordern. Hierbei kommen z. B. Polyneuropathien, Myopathien, „chronic fatigue syndrome“ (CFS) oder entzündliche ZNS-Erkrankungen in Betracht [2]. Aber auch Systemerkrankungen, wie z. B. Tumorerkrankungen oder sekundäre Infektionserkrankungen dürfen nicht übersehen werden.

Bei Patienten, die über einen anhaltenden Geruchs- und Geschmacksverlust klagen, ist eine Testung mit kommerziell erhältlichen Riechstiften empfehlenswert. Im Gegensatz zu anderen

oberen Atemwegserkrankungen liegt bei COVID-19-Infektionen in der Regel keine Obstruktion des oberen Nasengangs sondern wahrscheinlich eine unmittelbare Schädigung der Filae olfactoriae bzw. des Bulbus olfactorius vor. In der MR-morphologischen Darstellung kann der Bulbus bei Betroffenen Hyperintensitäten, Mikroblutungen und morphologische Veränderungen als Zeichen der Schädigung zeigen. Auch die Filae olfactoriae sind teils verplumpt und ausgedünnt darstellbar [18].

Allerdings basieren diese Erkenntnisse auf kleinen Studien und sind in der radiologischen Routinediagnostik aktuell wohl nur an spezialisierten Zentren verfügbar. Zum Ausschluss einer behandelbaren Begleiterkrankung mit anatomischer Obstruktion der Nase und Nasennebenhöhlen empfiehlt sich eine HNO-ärztliche Vorstellung mit Endoskopie [8, 9].

Therapieoptionen

Eine kausale Therapieoption des Post-COVID-Syndroms wird bereits durch die Unschärfe der Syndromdefinition erschwert und ist evidenzbasiert aktuell nicht möglich. Symptomatische Behandlungsmaßnahmen müssen individuell auf das Leitsymptom, mögliche Begleiterkrankungen und das Funktionsniveau angepasst werden. Bei einem großen Teil der Betroffenen führen eine graduelle Belastungssteigerung mit aerobem Training (bis zu 60 % der maximalen Herzfrequenz) sowie eine symptomatische Therapie zu einer deutlichen Besserung bzw. Remission der Beschwerden über die folgenden Monate [19]. Lediglich nach schweren COVID-19-Verläufen mit anhaltend erhöhter Herzfrequenz in Ruhe oder deutlich erhöhten bzw. erniedrigten Blutdruckwerten oder einer Sauerstoffsättigung unter 95 % ist eine sportliche Aktivierung kontraindiziert [20].

Je nach neurologischem Hauptsymptom werden in der Regel symptomatische Therapien aus den geltenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Anwendung finden. Hier kann beispielsweise die bedarfsgerechte Kopfschmerztherapie genannt werden. Eine immunsuppressive oder -modulatorische Therapie von immun-

vermittelten Neuropathien oder seltener Myelo- und Enzephalopathien erfolgt nach den etablierten Therapieschemata mit Glukokortikoiden oder intravenösen Immunglobulinen [2, 19].

Im Vordergrund der Behandlung von alltagsrelevanten und über 3 Monate anhaltenden psychiatrischen Symptomen sollte die Bereitstellung psychosozialer Hilfsangebote, ambulanter oder (teil-)stationärer Psychotherapie und auch die berufliche Rehabilitation stehen [2].

Insbesondere bei Patienten, die unter beeinträchtigenden Beschwerden aus mehr als einem Funktionsbereich leiden, sollte bei einer Symptompersistenz von 3 Monaten eine Überweisung an eine spezialisierte Post-COVID-Sprechstunde erfolgen. Hier können neben der interdisziplinären Diagnostik (vor allem Innere Medizin, Neurologie und Psychiatrie) auch regional verfügbare Rehabilitationsmaßnahmen empfohlen und auch die Grundlage für strukturierte Längsschnittstudien gelegt werden.

In der Praxis sollte, gestützt auf die geltende S1-Leitlinien-Empfehlung, zunächst die Verordnung von ambulanten Heilmitteln (z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Reha-Sportgruppen) erfolgen [5]. Für neurologische Patienten nach schweren COVID-19-Verläufen sollte bei Symptomen eines PICS, einer CIP/CIM/CINM oder kognitiven Defiziten eine neurologische (Früh-)Rehabilitation unmittelbar im Anschluss an die akutmedizinische Versorgung eingeleitet werden [5]. Ein spezifischer Rehabilitationsbedarf kann auch nach COVID-19-assoziierten Schlaganfällen oder bei seltenen Folgeerkrankungen, wie z. B. einem Guillain-Barré-Syndrom (GBS), einer Myasthenia gravis oder einer Enzephalomyelitis entstehen [5].

Aber auch bei bereits aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten bzw. verzögert auftretenden neurologischen Symptomen sollte eine (teil-)stationäre neurologische Rehabilitation initiiert werden, wenn ambulante Maßnahmen nicht erfolgreich erscheinen. Als Ziel ist hier grundsätzlich die Wiedererlangung der beruflichen und gesellschaftlichen Teilhabe und die Verhinderung von Benachteiligung zu nennen [5].

Nach dem Abschluss rehabilitativer Maßnahmen ist eine regelmäßige ambulante Reevaluation und eine ambulante funktionsorientierte Therapie fortzusetzen [5].

Post-COVID und Impfungen

Die Tatsache, dass es bisher keine evidenzbasierte kausale Therapie des Post-COVID-Syndroms gibt, sollte in jedem Fall Inhalt der Aufklärung noch ungeimpfter Bevölkerungsanteile sein. Die derzeit effektivste Methode zur Verhinderung des Syndroms ist die Verhinderung der Infektion. Auch das Auftreten von Impfdurchbrüchen kann angesichts der dann häufig milden Verläufe kein Argument gegen die Impfung sein. Schließlich zeigen übereinstimmende Daten eine Korrelation der Schwere des Post-COVID-Syndroms mit der Schwere der Akutinfektion [5, 10, 12, 21].

Eine therapeutische Impfung mit einem SARS-CoV-2-Impfstoff bei zuvor Ungeimpften mit dem Ziel der Symptomverbesserung des Post-COVID-Syndroms wurde in einer kleinen Observationsstudie untersucht und erbrachte nur geringe Unterschiede in der Symptomentwicklung. Als pathophysiologische Grundlage wurde hier die Viruspersistenz angenommen. Für eine Empfehlung als Therapieoption in der S1-Leitlinie „Post-COVID/Long-COVID“ wären jedoch größere Therapiestudien erforderlich [5, 22].

Fazit für die Praxis

Das Post-COVID-Syndrom ist bereits seit mehr als einem Jahr in neurologischen, psychiatrischen und internistischen Ambulanzen sowie bei niedergelassenen Kollegen präsent. Durch die Gründung von spezialisierten Post-COVID-Sprechstunden hat sich bereits ein Netzwerk für die strukturierte diagnostische Aufarbeitung von schwereren und besonders lang andauernden Fällen gebildet. Dennoch wird die überwiegende Anzahl von Patienten zunächst durch Hausärzte betreut.

Eine kausale Therapieoption besteht für neurologische und psychiatrische Manifestationen eines Post-COVID-Syndroms aktuell nicht. Eine Ausnahme können Folgeerkrankungen vor allem aus dem neuroimmunologischen Be-

reich darstellen (z. B. entzündliche Neuropathien oder eine Enzephalitis).

Die hohe Prävalenz des Post-COVID-Syndroms erfordert einen effizienten Einsatz diagnostischer Maßnahmen und ein angepasstes Hilfsangebot für eine berufliche und soziale Wiedereingliederung.

Die wissenschaftliche Herausforderung liegt aktuell in der Aufdeckung pathophysiologischer Subtypen des Post-COVID-Syndroms, der Suche nach spezifischen Biomarkern und nicht zuletzt in der Durchführung von Längsschnittstudien mit gut charakterisierten Patientengruppen.

Literatur

1. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):145-6
2. Franke C, Warnke C, Gorsler A, Prüß H. Neurologische Manifestationen bei Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom. *DGNeurologie.* 2021;4(4):276-80
3. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021;72:384-96
4. Kim JW, Abdullayev N, Neuneier J et al. Post-COVID-19 encephalomyelitis. *Neurol Res Pract.* 2021;3(1):18
5. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. AWMF-Register Nr. 020/027
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603-5
7. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32
8. Isenmann S, Haehner A, Hummel T. Störungen der Chemosensorik bei COVID-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2021;89(6):281-8
9. Hopkins C, Surda P, Vaira LA et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2021;59:26-31
10. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y et al. Post intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg.* 2019;6(3):233-46
11. Dennis A, Wamil M, Alberts J et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391
12. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D et al. Clinical Characteristics, Activity Levels and Mental Health Problems in Children with Long COVID: A Survey of 510 Children. *Preprints.* 2021; <https://doi.org/10.20944/preprints202103.0271.v1>
13. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-754
14. Huertas A, Montani D, Savale L et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001634
15. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18 F]FDG-PET/CT study. *J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1460-6
16. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Science Immunology.* 2020;5(5):eabe8063
17. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31
18. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D et al. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol.* 2021;28:28-35
19. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026
20. Demeco A, Marotta N, Barletta M et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520948382
21. Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S et al. Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission? – Systematischer Review und Evidenzsynthese. *Epid Bull.* 2021;19:13-23
22. Arnold DT, Milne A, Samms E et al. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. *medRxiv* 2021.03.11.21253225; <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21253225>
23. Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:611-27



Dr. med. Steven Drahn
Abteilung Neurologie
Bundeswehrkrankenhaus
Berlin
Scharnhorststraße 13
10115 Berlin
stevendrahn@bundeswehr.org