

C. Franke<sup>1</sup>, C. Warnke<sup>2</sup>, A. Gorsler<sup>3</sup>, H. Prüß<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>3</sup>Kliniken Beelitz, Beelitz-Heilstätten, Deutschland

<sup>4</sup>Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>5</sup>Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland

# Neurologische Manifestationen bei Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom

## Definition

- Ein Post-COVID-19-Syndrom liegt dann vor, wenn klinische Symptome und pathologische Untersuchungsbefunde während oder nach einer mit COVID-19 vereinbaren Erkrankung auftreten und für mindestens 12 Wochen nach der Akutinfektion andauern und nicht durch andere Diagnosen erklärt werden können.
- Der Begriff Long-COVID-19 umfasst klinische Symptome, die während oder nach COVID-19 auftraten; die Akutinfektion liegt hierbei mindestens 4 Wochen zurück [10].

## Vorkommen

- Betroffenen von neurologischen Manifestationen sind sowohl Patienten, die COVID-19 mit einem milden bis moderaten Verlauf durchmachten und in häuslicher Quarantäne verblieben, als auch Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussten oder sogar intensivpflichtig behandelt wurden.

## Symptome

- Neben kardiopulmonalen Symptomen wie (belastungsabhängiger) Luftnot und Herzrhythmusstörungen berichten viele der Post-COVID-19-Patienten von neurologischen und (neuro-)psychiatrischen Symptomen (vgl. **Tab. 1**; [1, 3, 4, 6, 16, 17]).
- 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.
- Bei Patienten mit intensivpflichtigem Verlauf während der Akutinfektion können die klinischen Symptome auch im Rahmen eines „post-intensive-care-syndrom“ (PICS) auftreten.

ten. Beim PICS bestehen kognitive Defizite, Muskelschwäche im Sinne einer „critical illness polyneuropathy/myopathy“ (CIP/CIM), posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS), Depressivität und Angststörungen [11, 12].

- Die Datenlage zur Post-COVID-19-Symptomatik ist aktuell noch begrenzt und erfüllt nicht konsequent die o. g. zeitlichen Post-COVID-19-Kriterien (**Tab. 2**). Daten zur Unterscheidung von Post-COVID-19 nach intensivpflichtigem Verlauf und PICS existieren bislang nicht.

## Pathophysiologie

- Aktuell noch unbekannt. Am Beispiel der Fatigue werden neurotransmittervermittelte Veränderungen, eine postinfektiös fortbestehende Entzündung sowie (virusgetriggerte) immunvermittelte Mechanismen diskutiert [13].
- Mittels der <sup>18</sup>F-DG-PET (Fluordesoxyglukosepositronen-emissionstomographie mit [<sup>18</sup>F]) wurde bei 10 von 15 Long-COVID-Patienten mit neurokognitivem Defizit (weniger als 26/30 Punkte im MoCA[„Montreal cognitive assessment“-Test]) in frontoparietalen Hirnregionen ein Hypometabolismus nachgewiesen [5]. Beim Follow-up [2] von 8 Patienten über 6 Monate zeigte sich eine Symptomverbesserung mit weitgehender Normalisierung des Hirnstoffwechsels in der PET.
- Erfahrungen mit der SARS-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 Überlapung mit anderen (prä-morbiden) Erkrankungen.

## Diagnostik

- Eine ausführliche neurologische Untersuchung und Durchführung von symptomorientierter Zusatzdiagnostik ([15], inklusive Elektrophysiologie [EEG, ENG/EMG], Blut- und Liquoruntersuchung, neuropsychologischer Testung und Bildgebung) ist indiziert (vgl. **Abb. 1**) und sollte je nach klinischer Präsentation in Anlehnung an die existierenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) erfolgen (vgl. **Abb. 1**).
- Eine erweiterte Diagnostik (neuropsychologische Testung und Liquoruntersuchung) bei Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Fatigue sollte erwogen werden, wenn die

## Redaktion

G. Fink, Köln

J.P. Sieb, Stralsund

DGNeurologie 2021 · 4 (4): 276–280

<https://doi.org/10.1007/s42451-021-00345-3>

Angenommen: 27. April 2021

Online publiziert: 9. Juni 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

**Tab. 1** Neurologische Post-COVID-19-Symptome [1–4, 15]

Symptom	Häufigkeit [%]
Fatigue	31–63
Insomnie	24–54
Gelenkschmerzen	27
Muskelschmerzen/Muskelschwäche	23
Angst/Depression	18–23
Gedächtnis/Konzentrationsstörung	21
Riechstörung/Geschmacksstörung	10–15
Kopfschmerzen	10
Schwindel	8

Beschwerden 12 Wochen nach der Akutinfektion noch fortbestehen.

### Differenzialdiagnose

- Je nach führender klinischer Präsentation müssen Erkrankungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19, aber nicht in kausalem Bezug dazu auftraten, ausgeschlossen werden. Dazu zählen auch Systemerkrankungen wie Tumorleiden, strukturelle Herz-/Lungenerkrankungen bzw. andere (virale) Infektionen.
- An möglichen Differenzialdiagnosen (DD) anhand der in **Abb. 1** beschriebenen Symptome sind zu nennen:
  - DD Neuropathie/Myalgie: u. a. Polyneuropathie, Myopathie, Myositis anderer Ätiologie [7–9]
  - DD kognitive Störung/Fatigue: u. a. „chronic fatigue syndrome“ (CFS), neurodegenerative Demenzen
  - DD Kopfschmerzen: u. a. (chronische) Spannungskopfschmerzen
  - DD Schwindel: u. a. benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPLS), Neuropathia vestibularis etc.

### Therapie

- Prävention: Da eine COVID-19-Erkrankung die Voraussetzung für die Entwicklung eines Post-COVID-19 Syndroms ist, stellt die Vermeidung der Infektion den wichtigsten präventiven Faktor dar. Hierzu gehört 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
- Abhängig von der klinischen Präsentation erfolgt die Therapie gemäß der existierenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN): <https://dgn.org/leitlinien/II-56-11-therapie-des-episodischen-und-chronischen-kopfschmerzes-vom-spannungstyp/>, <https://dgn.org/leitlinien/II-030-130-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden-2018/>, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/017-078.html>, <https://dgn.org/leitlinien/leitlinie-diagnose-und-therapie-von-demenzen-2016/>.
- Bei Hinweisen auf eine immunvermittelte Pathogenese in Blut oder Liquor (z. B. Pleozytose, starke Eiweißhöhung, antineuronale oder antigliale Autoantikörper) sollte eine The-

**Tab. 2** Ausgewählte Studien zu neurologischen Manifestationen Post-COVID-19

Autor/Land	Patientenanzahl	Hauptergebnisse
Arnold/UK [1]	110	8–12 Wochen nach Akutinfektion: 3/4 aller Patienten haben Symptome: 39 % Fatigue, 23 % Muskelschmerzen, 24 % Schlafstörungen, 10 % Anosmie
Carfi/Italien [3]	143	60 Tage nach Akutinfektion: 87 % aller Patienten haben Symptome: 53 % Fatigue, 27 % Gelenkschmerzen, 15 % Anosmie, 10 % Kopfschmerzen, 8 % Schwindel
Chopra/USA [4]	488	60 Tage nach Entlassung: 13 % anhaltende Hyposmie/Hypogeusie, 49 % emotionale Beeinträchtigung durch die Akutinfektion
Tauquet/USA [16]	62.354	14–90 Tage nach Akutinfektion: erhöhtes Risiko für multiple psychiatrische Erkrankungen und Demenz (2- bis 3-fach erhöht)
„Writing committee for the COMEBAC Study Group“, Frankreich [17]	487	4 Monate nach Entlassung: 31 % Fatigue, 21 % kognitive Defizite, 54 % Schlafstörungen; bei ITS-Patienten: 23 % Angststörung, 18 % Depression
Huang/China [6]	1733	6 Monate nach Entlassung: 63 % Fatigue/Muskelschwäche, 26 % Schlafstörungen, 23 % Angststörung und Depression

rapie mit Glukokortikoiden, i. v. Gabe von Immunglobulinen (IVIG) oder therapeutischer Apherese in Abhängigkeit von Risiko und Nutzen erwogen werden.

- Eine interdisziplinäre Behandlung unter Einbeziehung von internistischer, psychosomatischer und psychiatrischer Expertise ist sinnvoll. Besteht führend belastungsabhängige Dyspnoe, sollte eine pulmonologische Vorstellung, bei Herzrhythmusstörungen und Tachykardie eine kardiologische Vorstellung erfolgen. Bei Angststörungen, Panikattacken, Depressionen und funktionellen neurologischen Störungen ist eine psychiatrische bzw. psychosomatische (Mit-)Behandlung anzustreben.
- Bisher gibt es keine validen klinischen oder laborchemischen Parameter, die die Prognose eines Post-COVID-19-Syndroms eingrenzen lassen.

### Rehabilitation

- Ziel der Rehabilitationsmaßnahmen sind eine Funktionswiederherstellung sowie die Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit der Betroffenen in Alltag und Beruf ([14], <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-008.html>).
- Bei erst später im Verlauf festgestellten Post-COVID-19-Symptomen sollen nach der ärztlich diagnostischen Abklärung primär ambulante Heilmittel verordnet werden, um die eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen.
- Eine Indikation zur Frührehabilitation und Rehabilitation mit Schwerpunkt auf die Versorgung von insbesondere neurologischen, ggf. auch psychiatrischen und psychosomatischen Symptomen besteht für Patienten mit schwerem COVID-19-



**Anmerkung der Herausgeber Rubrik „SOP/Algorithmus“**

Bei der neurologischen Diagnostik und Therapie von Komplikationen der COVID-19-Erkrankung ist vieles wissenschaftlich noch nicht gesichert. Wir danken den Autoren sehr für diese aus unserer Sicht überaus instruktive SOP. Sie ist für uns aktueller Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung von neurologischen Standards bei der Betreuung von COVID-19-Erkrankungen. Vielleicht wollen Sie als Leser der *DGNeurologie* dazu beitragen und über Ihre eigenen klinischen Erfahrungen in Form eines Leserbriefs berichten.

Prof. Dr. G. Fink, Köln

Prof. Dr. J.P. Sieb, Stralsund

- Auf welche Beschwerden, im neurologischen Fachgebiet ausgerichtet, sollte ein rehabilitatives Angebot mit den Kostenträgern entwickelt werden und welche benachbarten Disziplinen sollten im interdisziplinären Setting in das Rehabilitationskonzept der Post-COVID-19-Patienten eingebunden sein?

**Literatur**

1. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A et al (2020) Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>
2. Blazhenets G, Schroter N, Bormann T et al (2021) Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F et al (2020) Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324:603–605
4. Chopra V, Flanders SA, O'malley M et al (2020) Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
5. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al (2021) Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
6. Huang C, Huang L, Wang Y et al (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397:220–232
7. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-051-diagnostik-und-differenzialdiagnose-bei-myalgien-2020/>. Zugriffen: 27. Mai 2021
8. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-130-therapie-akuter-und-chronischer-immunvermittelter-neuropathien-und-neuritiden-2018/>. Zugriffen: 27. Mai 2021
9. <https://dgn.org/leitlinien/II-69-II-mysotissyndrome/>. Zugriffen: 27. Mai 2021
10. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Zugriffen: 27. Mai 2021
11. Labuzetta JN, Rosand J, Vranceanu AM (2019) Review: post-intensive care syndrome: unique challenges in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care* 31:534–545
12. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD et al (2018) Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Crit Care Med* 46:1393–1401
13. Rudoff T, Fietsam AC, Deters JR et al (2020) Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sci*. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>
14. Schlitt A, Schultz K, Platz T (2021) AWMF-Leitlinie: Rehabilitation nach einer COVID-19-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 118(15):A-774/B-648
15. Schweitzer F, Kleineberg NN, Goreci Y et al (2021) Neuro-COVID-19 is more than anosmia: clinical presentation, neurodiagnostics, therapies, and prognosis. *Curr Opin Neurol*. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000930>
16. Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al (2021) Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 8:130–140
17. Writing Committee for The CSG, Morin L, Savale L et al (2021) Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>

**Korrespondenzadresse**

**Dr. med. C. Franke**

Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Deutschland  
christiana.franke@charite.de

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** C. Franke, C. Warnke, A. Gorsler und H. Prüß geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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.

Hier steht eine Anzeige.

