

Nervenarzt 2022 · 93:761–768
<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01321-2>
 Angenommen: 2. Mai 2022
 Online publiziert: 19. Juli 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Neuromuskuläre Manifestationen beim Long-COVID-Syndrom

Helmar C. Lehmann

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

Zusammenfassung

Unter dem Long-COVID („coronavirus disease“)-Syndrom werden Beschwerden zusammengefasst, die nach einer akuten SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Infektion auftreten, über einen Zeitraum von mehreren Wochen anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können. Long-COVID wird als Multiorganmanifestation aufgefasst. In diesem Übersichtsartikel wird die Datenlage hinsichtlich neuromuskulärer Manifestationen des Long-COVID-Syndroms summiert und anhand von Kriterien wie Effektstärke, Plausibilität, Kohärenz und experimentelle Evidenz bewertet. Bisher sind vor allem Myalgien und eine autonome Dysfunktion (u. a. das posturale Tachykardiesyndrom) als neuromuskuläre Symptome von Long-COVID beschrieben worden. Die bisherige Evidenz ist allerdings gering: Neben einer sehr heterogenen Methodik und unterschiedlichen Definitionen in den klinischen Long-COVID-Studien fehlen schlüssige experimentelle Daten, die die beschriebenen Symptome als spezifische Langzeitfolge von COVID-19 belegen.

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 · Multiorganmanifestation · Myalgien · Autonome Dysfunktion · Posturales Tachykardiesyndrom

In diesem Beitrag

- Definition des Long-COVID-Syndroms
- Neuromuskuläre Erkrankungen nach COVID-19: Was ist gesichert?
Myalgien · Autonome Dysfunktion · Guillain-Barré-Syndrom und „ICU acquired weakness“
- Myalgien und POTS als Folge von Long-COVID? Versuch einer objektiven Bewertung

Hintergrund

Als Long-COVID („coronavirus disease“-Syndrom, „Long-Haul-COVID-19“ oder Post-COVID-Syndrom werden Beschwerden bezeichnet, die postakut, d. h. nach der eigentlichen Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) persistieren (aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich der Begriff Long-COVID verwendet). In der Regel heilt bei den meisten Patienten eine akute COVID-19-Infektion aus, es gibt allerdings in der Literatur eine Reihe von Berichten, dass bei einigen Patienten verschiedene Symptome, die nicht auf die Lunge begrenzt sein müssen, persistieren. Dieses Beschwerdebild scheint bei Frauen und älteren Patienten etwas häufiger aufzutreten [51] und unabhängig von der Erkrankungsschwere während der akuten Phase zu sein. Als häufigste Beschwerden beim Long-COVID-Syndrom werden Atemnot und Fatigue

genannt [45]. Daneben existiert offenbar noch eine Reihe anderer Symptome, die diesem Syndrom zugeordnet werden, u. a. auch neuromuskuläre Beschwerden. Ziel dieses Artikels ist es, die bisherige Literatur hinsichtlich möglicher neuromuskulärer Manifestationen von Long-COVID einzuordnen.

Definition des Long-COVID-Syndroms

Grundlage für eine valide Einschätzung, ob und welche Symptome tatsächlich Folge einer COVID-19-Erkrankung sind, ist eine klare Falldefinition. In der kurzen Zeit, seitdem dieses Syndrom bekannt ist, sind allerdings bereits unterschiedliche Definitionen des Long-COVID-Syndroms erfolgt. In **Tab. 1** ist eine Auswahl dieser aufgeführt.

Aus **Tab. 1** ergibt sich, dass die Definitionen dessen, was als Long-COVID bezeichnet wird, nur teilweise kongruent



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Unterschiedliche Falldefinitionen des Long-COVID-Syndroms von Gesundheitsorganisationen und in Publikationen

Quelle	Definition
Lancet [50]	Multiorganbeschwerden nach COVID-19, bis zu 6 Monate anhaltend
NICE [42]	Symptome, die sich während oder nach einer Infektion kompatibel mit COVID-19 entwickeln, für mehr als 12 Wochen anhalten und die nicht durch eine alternative Diagnose zu erklären sind
CDC [7]	Long COVID: Symptome die für 4 Wochen oder länger nach der akuten Erkrankung andauern
ECDC [20]	Fortbestehen von Symptomen > 3 Wochen nach Auftreten der Symptome = „postakute COVID-19“, Fortbestehen von Symptomen > 12 Wochen = „chronische COVID-19“
Nature [41]	Persistierende Symptome oder Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion, die jenseits von 4 Wochen nach Symptombeginn auftreten
ICD10 [9]	U09.9: Post-COVID-19-Zustand, nicht näher bezeichnet, nicht zu verwenden, wenn bei einer anderenorts klassifizierten Störung angegeben werden soll, dass sie im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) steht
WHO [55]	Post-COVID-19-/Long-COVID-Erkrankung: Symptome, die bei anamnestisch wahrscheinlicher oder bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, in der Regel 3 Monate nach Ausbruch der COVID-19-Erkrankung auftreten, ≥ 2 Monate anhalten und nicht durch eine andere Diagnose erklärt werden können

NICE National Institute for Health and Care Excellence (Großbritannien), *CDC* Center of Disease Control (USA), *COVID-19* „coronavirus disease 2019“, *ECDC* European Center of Disease Control, *ICD* International Classification of Diseases, *SARS-CoV-2* „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“, *WHO* World Health Organization

sind. Grundsätzlich ist das Long-COVID-Syndrom auch von anderen Syndromen abzugrenzen, die schon seit längerem als spezifische Entität postuliert werden. Zu nennen ist hier z. B. das „post-intensive care syndrome“ (PICS), unter dem körperliche, psychische und kognitive Folgen nach einem Intensivaufenthalt zusammengefasst werden [25]. Die „intensive care unit-acquired weakness“ (ICUAW) kann wiederum als eine Komponente dieses Syndroms aufgefasst werden [10].

Neuromuskuläre Erkrankungen nach COVID-19: Was ist gesichert?

Myalgien

Mittlerweile sind einige größere Kohortenstudien publiziert, die herangezogen werden können, um die Häufigkeit etwaiger neuromuskulärer Symptome oder Erkrankungen abzuschätzen. Myalgien, die auch ein häufiges und frühes Symptom in der Akutphase von COVID-19 sind und etwa jeden zweiten Patienten betreffen [32, 54], sind auch mit Abstand das häufigste neuromuskuläre Symptom bei Long-COVID-Patienten. Myalgien können durch eine Vielzahl von Mechanismen hervorge-

rufen werden, deren gemeinsame Endstrecke die Aktivierung von Schmerzrezeptoren im Muskel darstellen [37]. Somit sind Myalgien auch in der Normalbevölkerung mit bis zu 10 % sehr häufig [31], im Gegensatz dazu zeigt eine Muskelbiopsie bei Patienten mit Myalgien bei ansonsten unauffälliger neurologischer Untersuchung nur in 2 % der Fälle ein pathologisches Ergebnis [15].

Aus Wuhan liegt eine größere Studie vor [24], in der anhand eines Fragebogen persistierende Symptome bei über 1700 Patienten 6 Monate nach COVID-19 ermittelt wurden: 63 % der Patienten gaben an, unter Fatigue/Muskelschwäche zu leiden, allerdings wurden diese Symptome nicht weiter unterschieden. Obwohl laut der Studie alle Patienten klinisch nachuntersucht wurden, wurden keinerlei Angaben über das Vorhandensein objektiver muskulärer Defizite gemacht. In einer weiteren Studie an 4182 Patienten, die mittels einer App nach 14 verschiedenen Symptomen befragt wurden, wurde das Symptom Muskelschwäche nicht abgefragt, doch gaben in dieser Studie weniger als 5 % der Patienten an, an postinfektiösen Myalgien gelitten zu haben [48]. Andere Sympto-

me wie Fatigue oder auch Kopfschmerzen waren deutlich häufiger.

» Die bisherigen Studienergebnisse zeigen eine Häufung für das Symptom „Myalgien“

Aus einer Studie aus den Niederlanden wird mitgeteilt, dass mehr als 53 % der hospitalisierten und 71 % der nichthospitalisierten Patienten mit COVID-19 über persistierende Muskelschmerzen klagten [17].

In einer weiteren Studie an nichthospitalisierten COVID-19-Patienten wurden Muskelschmerzen allerdings nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten (etwa 3 %) 6 Monate nach der COVID-19-Erkrankung angegeben [2].

Zusammengefasst zeigen die bisherigen Studienergebnisse hinsichtlich neuromuskulärer Manifestationen lediglich für das Symptom „Myalgien“ eine gewisse Häufung bei Patienten mit Long-COVID-Syndrom. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die in den Studien zu Long-COVID angewandte Methodik sicherlich nicht ausreichend ist, um seltenerer oder spezifischerer neuromuskulärer Symptome zu erfassen. Die verwendeten Fragebögen überprüften im Wesentlichen Symptome, die bereits aus der Akutphase der Erkrankung bekannt waren. Andererseits ist bisher nicht von einem sprunghaften Anstieg bekannter oder auch neuer neuromuskulärer Erkrankungen in anderer Form (z. B. in Form von Kongressbeiträgen) berichtet worden.

Autonome Dysfunktion

Verschiedene Fallberichte und -serien [11, 18, 28, 47, 52] postulieren, dass auch eine autonome Dysfunktion Teil eines Long-COVID-Syndroms sein kann. Diese traten vor allem in Form übermäßiger Tachykardien zusammen mit Orthostase auf und wurden als posturales Tachykardiesyndrom (POTS) gewertet. Während der Revision dieses Artikels sind wenigstens drei weitere Studien publiziert oder als Preprint veröffentlicht worden, die Symptome einer autonomen Dysfunktion untersucht haben (■ Tab. 4).

Die Diagnose eines POTS erfordert eine deutliche Tachykardie (Anstieg der Herz-

Hier steht eine Anzeige.



frequenz >30/min innerhalb von 10 min nach Einnahme einer aufrechten Körperhaltung) ohne orthostatische Hypotonie mit Symptomen einer orthostatischen Intoleranz über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten [43]. Wenn ein Zusammenhang mit COVID-19 besteht, würden diese Patienten daher in das „Long-COVID-Syndrom-Fenster“ (> 12 Wochen nach der Infektion) fallen und als „Long-COVID-POTS“ bezeichnet werden [43].

Eine Sinustachykardie ohne weitere Symptome eines POTS ist ebenfalls bei Patienten mit Long-COVID beobachtet worden. Diese kann auftreten, ohne dass eine strukturelle Herzerkrankung oder andere Ursache vorliegen. Einer Studie zufolge geht diese Sinustachykardie mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität einher, sodass die Autoren postulieren, dass eine verminderte Aktivität des Parasympathikus hierfür ursächlich ist [1].

Andere Symptome einer autonomen Dysfunktion, insbesondere die orthostatische Hypotonie, finden sich in einer italienischen Studie zufolge bei 13,8% aller Patienten, die an einem Long-COVID-Syndrom litten [5]. Ein POTS wiederum hatte keiner der untersuchten Patienten in dieser Studie.

Guillain-Barré-Syndrom und „ICU acquired weakness“

Neuromuskuläre Erkrankungen, die theoretisch direkt im Anschluss oder überlappend nach schweren Infektionserkrankung (mit Intensivaufenthalt) auftreten können, sind vor allem das Guillain-Barré-Syndrom (GBS; [46]) und die „intensive care unit-acquired weakness“ (ICUAW). Beide Erkrankungen erfüllen allerdings formal nicht die meisten der oben genannten Kriterien eines Long-COVID-19-Syndroms.

» Die Studienlage zum Auftreten von GBS nach COVID ist uneinheitlich

Hinsichtlich des GBS als (akute) Folge einer COVID-19-Erkrankung erfolgte bereits vor Kurzem in *Der Nervenarzt* eine umfassende Zusammenstellung der bisher publizierten Daten [33]. Zusammengefasst sind aus der ersten Phase der Pandemie mehrere retrospektive Fallserien publiziert wor-

den, die eine erhöhte Rate von GBS-Fällen in Regionen nahelegt, die besonders von COVID-19 betroffen waren, z. B. Spanien [8] und Italien [14]. Im Gegensatz dazu konnte eine Studie aus England sogar eine im Vergleich zu den Vorjahren (2016–2019) leicht niedrige Häufigkeit des GBS während der ersten Infektionswelle 2020 in England zeigen [29]. Einschränkend muss angeführt werden, dass 2020 teils sehr strikte Hygienemaßnahmen vorlagen, die die Häufigkeit des GBS wahrscheinlich beeinflussten. Zudem führte das teilweise relativ kurze Zeitintervall zwischen COVID-19 und einem GBS sowie unzureichende diagnostische Maßnahmen dazu, dass möglicherweise ein GBS nicht bei allen Patienten direkt erkannt wurde [49].

Auch die ICUAW, unter der eine Critical-illness-Polyneuropathie (CIP) und eine Critical-illness-Myopathie (CIM) zusammengefasst werden, ist nicht als Long-COVID-Syndrom aufzufassen (da bereits ja als eigenständige Entität definiert) und könnte am ehesten noch unter dem Term „post-intensive care syndrom“ (PICS) summiert werden. Zur ICUAW im Rahmen von COVID-19 gibt es bisher wenige Studien. Eine Studie aus Schweden untersuchte bei etwas mehr als 100 Patienten, welche Parameter die Entwicklung einer ICUAW begünstigen [16]. Nicht überraschend hatten Patienten, die eine ICUAW entwickelten, einen schwereren Krankheitsverlauf mit längerem Aufenthalt auf der Intensivstation und auch höhere Serumspiegel für „neurofilament light chain“ (NfL), das als Biomarker für axonale Degeneration zählt. Eine weitere Studie verglich Ausmaß und Geschwindigkeit einer Erholung nach einem Aufenthalt auf der Intensivstation bei Patienten, die entweder an COVID-19 oder an einer anderen pneumogenen Sepsis litten. Die Patienten waren im Mittel 19 bis 22 Tage auf einer Intensivstation. Patienten, die aufgrund von COVID-19 behandelt wurden, hatten eine geringere Muskelkraft, aber erholten sich rascher als die Vergleichsgruppe. Limitiert ist die Studie aufgrund ihrer geringen Fallzahl (insgesamt nur 56 eingeschlossene Patienten) und auch hinsichtlich ihrer Methodik, da nur retrospektiv und die ICUAW nicht elektrophysiologisch bestätigt wurde [40].

Myalgien und POTS als Folge von Long-COVID? Versuch einer objektiven Bewertung

Dass Patienten in der Folge von COVID-19 über die Akutphase hinaus Beschwerden haben, ist leicht nachzuvollziehen. Die Frage ist allerdings, ob es sich hierbei um spezifische Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion handelt oder lediglich um Symptome, die bei jeder anderen Infektion oder auch bei jeder anderen Erkrankung, die eine längere Behandlung in einem Krankenhaus notwendig macht, hervorgerufen werden könnte.

Wie schon in den Übersichten über mögliche Folgen der Akutphase von COVID-19 beschrieben [33, 34], sollen auch hier Evidenzkriterien zur Beurteilung der Kausalität angelegt werden, die 1965 von Hill (allerdings für arbeitsmedizinische Kausalitätsfragen) vorgeschlagen wurden [12, 23] und aus insgesamt neun Merkmalen bestehen: Effektstärke, Konsistenz, Spezifität, zeitlicher Zusammenhang, biologischer Gradient, Plausibilität, Kohärenz, Experiment und Analogie (■ Tab. 2). Für die Kohärenz argumentierten Ellul und Kollegen, dass Daten von SARS- und MERS-Epidemien („middle east respiratory syndrome“) herangezogen werden könnten, da diese Coronaviren eine 80–50%ige Homologie zu SARS-CoV-2 aufweisen [12].

Im Gegensatz zur autonomen Dysfunktion/POTS, zu denen überwiegend nur kleinere Fallserien vorliegen (■ Tab. 4), zeigen zumindest mehrere (aber nicht konsistent alle) Studien, dass Myalgien sehr häufig (teilweise > 50%) sind. Somit wäre das Kriterium der *Effektstärke* für Myalgien, nicht aber für autonome Dysfunktion erfüllt. Auch zeigt sich bei Myalgien eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“: Patienten, die schwer an COVID-19 erkrankten (d. h. Sauerstoff oder mechanische Beatmung benötigten) waren deutlich häufiger von diesem Syndrom betroffen (Odds Ratio [OR] 2,69; [24]), sodass man einen *biologischen Gradienten* hierfür nachvollziehen kann.

» Chronische Myalgien werden auch nach anderen Viruserkrankungen beschrieben

Bezüglich verschiedener „Settings“ gibt es Studien aus verschiedenen Regionen

Tab. 2 Anwendung der Hill-Kriterien für eine Kausalitätsbewertung für neuromuskuläre Erkrankung bei Long-COVID-19			
Kriterium	Erklärung	Myalgien	Autonome Dysfunktion/POTS
Effektstärke	Wird die neuromuskuläre Manifestation häufig nach COVID-19 beschrieben?	✓	✗
Konsistenz	Wird die neuromuskuläre Manifestation in verschiedenen „settings“ (z. B. unterschiedliche Regionen, Alter) beschrieben?	✓	✗
Spezifität	Tritt das Syndrom überwiegend (oder ausschließlich) bei Patienten mit Long-COVID auf?	✗	✗
Zeitlicher Zusammenhang	Ist die klinische Manifestation im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19 (bzw. mit anderen Symptomen von Long-COVID) aufgetreten?	✓	✓
Biologischer Gradient	Besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, d. h. sind Patienten die schwer an COVID-19 erkrankten, häufiger betroffen?	(✓)	✗
Plausibilität	Ist es nach dem bisherigen Wissensstand plausibel, dass sich neuromuskuläre Manifestationen als Symptom von Long-COVID ausbilden können?	(✓)	(✓)
Kohärenz	Gab es bei den SARS- und MERS-Epidemien in ähnlicher Weise Langzeitsymptome? [12]	✓	✓
Experiment	Gibt es präklinische oder In-vitro-Untersuchungen, die man heranziehen kann?	✗	✗
Analogie	Gab es in der Vergangenheit analoge Assoziationen?	✓	✓

✓ = vorhanden, ✗ = nicht vorhanden
 COVID „coronavirus disease“, MERS „middle east respiratory syndrome“, POTS posturales Tachykardiesyndrom, SARS „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“

Tab. 3 Studien zur Frequenz von Myalgien nach COVID-19-Infektion				
Häufigkeit von Myalgien (%)	Patientenkollektiv	Region	Untersuchungszeitraum	Anzahl Patienten mit COVID
55	Nichthospitalisiert	USA [19]	5,3 Monate	100
63	Hospitalisiert	China [24]	6 Monate	1733
36,5	Hospitalisiert/nichthospitalisiert	Italien [36]	12 Monate (teilweise länger)	1168
30,1	Hospitalisiert	Spanien [13]	8,4 Monate	1969
3,1	Nichthospitalisiert	Deutschland [2]	6 und 8 Monate	442 (6 Monate) 353 (8 Monate)

COVID „coronavirus disease“

mit unterschiedlichen Patientenkollektiven (hospitalisiert/nichthospitalisiert), die über eine hohe Frequenz von Myalgien berichten. Eine Ausnahme bildet die Kölner Studie, bei der nur sehr wenige Patienten 6,8 Monate nach Infektion über Muskelschmerzen klagten [2]. In der Studie von Fernández-de-Las-Peñas et al. zeigte sich zudem, dass Männer und Frauen gleichermaßen betroffen waren ([13]; ■ Tab. 3).

Spezifität. Myalgien sind nicht spezifisch und kommen bei einer Vielzahl anderer Viruserkrankungen vor, z. B. bei chronischer Hepatitis C (38%; [4]), Ebola (43%; [38]) oder dem Chikungunya-Virus [27]. Für das POTS wird in kleineren Fallserien und einer kleineren Studie spekuliert, dass es nach vorangegangenen viralen Infektionen auftreten kann [44]. Es wäre somit ebenfalls nicht spezifisch.

Das Kriterium der *zeitlichen Assoziation* ist, je nachdem welche Definition von Long-COVID man heranzieht, für beiden Manifestationsformen erfüllt.

Hinsichtlich der *Kohärenz* gibt es eine kleinere Studie, die im Rahmen der SARS-CoV(1)-Pandemie 2003 in Kanada postinfektiöse Myalgien beschrieb, wenn auch nur an einer sehr kleinen Fallzahl von 22 Patienten [39]. Ebenso hierunter zu klassifizieren ist eine Fallserie aus Singapur bei der 7 von 14 untersuchten Patienten, die sich 2003 im Rahmen der Sars-CoV(1)-Pandemie infiziert hatten, nach Genesung ein POTS entwickelten [35].

Plausibilität. Dieser Punkt ist besonders kritisch, gerade wenn nur unspezifische Symptome wie Myalgien beschrieben werden. Wie können Langzeitsymptome entstehen? Eine Theorie ist, dass die Akutinfektion zu chronischen Gewebsschäden führt. Bei Myalgien müsste man eine chronische

Muskelschädigung postulieren. Muskelzellen exprimieren den Angiotensin-Converting-Enzym-2(ACE2)-Rezeptor [3, 22], der primäre Rezeptor für eine Gewebsinvasion durch SARS-CoV-2. Aus der ersten Phase der Pandemie sind Berichte publiziert worden, die bei COVID-19-Patienten eine unspezifische Muskelschädigung/Rhabdomyolyse mit Muskelfasernekrosen ohne Nachweis entzündlicher Infiltrate im Muskel bzw. in den Gefäßen zeigten [6]. An Autopsien konnte zudem SARS-CoV-2-RNA in verschiedenen Organen, u. a. auch im Muskel nachgewiesen werden, ohne dass spezifischen Veränderungen beobachtet wurden [56]. Alternativ wird auch eine Art Hyperinflammationssyndrom diskutiert, welches verschiedene Organe schädigen kann, dies wird jedoch kontrovers diskutiert (Übersicht in [57]).

Allerdings ist bisher keine dieser Hypothesen klinisch verifiziert worden. Die Laborwerte bei Long-COVID-Patienten zeigen in der Regel keine HyperCK(Kreatinkinase)ämie an und dem Autor ist auch keine systematische Untersuchung einer möglichen Muskelpathologie (z. B. mittels Magnetresonanztomographie, Labor etc.) bekannt, die auf eine strukturelle Schädigung von Muskelgewebe hinweist.

Auch beim POTS sind prinzipiell verschiedene Pathomechanismen vorstellbar, wie eine COVID-19-Infektion über einen längeren Zeitraum hinaus eine Dysfunktion autonomer Nervenfasern hervorrufen

Tab. 4 Studien zur Frequenz einer autonomen Dysfunktion bzw. eines POTS nach COVID-19-Infektion				
Häufigkeit autonomer Dysfunktion/POTS	Patientenkollektiv	Region	Untersuchungszeitraum	Anzahl Patienten mit COVID
n.a.	Nichthospitalisiert	USA [19]	1–4 Monate	6
n.a.	Nichthospitalisiert	USA [24]	1 Monat	1
n.a.	Hospitalisiert	Singapur [36]	1 Monat	1
74–92 %	Nichthospitalisiert	Ägypten [11]	1 Monat	320
23 von 24	Überwiegend nichthospitalisiert	USA [26]	3 Monate	24
79 %	Überwiegend nichthospitalisiert	Deutschland [30]	6 Monate	42
COVID „coronavirus disease“, POTS posturales Tachykardiesyndrom				

könnte. Das autonome Nervensystem besteht vor allem aus kleinkalibrigen (Durchmesser < 3–4 µm) dünn- oder unmyelinisierten Nervenfasern. Prinzipiell ist eine strukturelle oder auch indirekte Funktionsstörung z. B. über Autoantikörper vorstellbar, wie sie beispielsweise auch beim GBS beschrieben wurden. Beim POTS werden funktionelle Autoantikörper als pathogenetisch relevant diskutiert, die an G-Protein-gekoppelte adrenerge und cholinerge Rezeptoren binden (GPCR-fAABs; [21]). Solche Antikörper wurden auch bei Patienten mit Post-COVID-19-Syndrom nachgewiesen [53]. Auch hier steht jedoch eine abschließende Bewertung noch aus, da beispielsweise ein passiver Transfer, d. h. die Replizierbarkeit in einem Tiermodell durch Injektion von Antikörpern, nicht gezeigt wurde.

Experimentelle Evidenz. Der ACE2-Rezeptor, der als funktioneller Zelleintrittsrezeptor für das SARS-CoV-2-Virus dient, ist vor allem im vaskulären Endothel exprimiert. Durch Erhöhung von Angiotensin II, welches vasokonstriktiv wirkt, könnte eine lokale Hypoperfusion und Hypoxie induziert werden, worüber eine orthostatische Intoleranz z. B. beim POTS oder Myalgien bedingt sein könnten. Allerdings liegen bisher keine spezifischen Daten aus (tier-)experimentellen Studien vor, die eine oder mehrere der genannten Konstellationen replizieren.

Analogie. Prinzipiell sind für beide der hier beschriebenen postulierten Manifestationen analoge Zusammenhänge in der Vergangenheit beschrieben worden: My-

algien kommen bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen vor (siehe oben). Auch für das POTS gibt es eine kleinere Studie, die eine Häufigkeit vorangegangener viraler Infektionen beschreibt ([44]; ■ Tab. 4).

Fazit für die Praxis

- Klinischen Studien konnten bisher als neuromuskuläre Manifestationen des Long-COVID („coronavirus disease“-) Syndroms vor allem Myalgien und eine autonome Dysfunktion bzw. ein posturales Tachykardiesyndrom (POTS) zeigen. Einen sicheren kausalen Zusammenhang erlaubt die bisherige Datenlage allerdings nicht. Insbesondere gibt es bisher nur ansatzweise Daten (Expression des Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptors), die als konzeptionelle Grundlage dienen könnten, über welche Pathomechanismen eine durchgemachte COVID-19-Erkrankung zu solchen chronischen Beschwerden führt.
- Beim POTS ist die Evidenzlage noch weitaus geringer, insbesondere fehlen hier (neben experimentellen Studien) auch schlüssige epidemiologische Daten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum
Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
helmar.lehmann@googlemail.com
helmar.lehmann@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. C. Lehmann erhielt in den letzten 5 Jahren Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten von Akcea, Alnylam, Biogen, Celgene, CSL Behring, Grifols, Gruenthal, LFB Pharma, Takeda,

UCB sowie akademische Forschungsunterstützung, die nicht im Zusammenhang mit dem Manuskript stehen, von Alnylam, Biogen, Grifols, Novartis, Pfizer, Sanofi.

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

Literatur

- Aranyó J, Bazan V, Lladós G et al (2022) Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep* 12:298. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03831-6>
- Augustin M, Schommers P, Stecher M et al (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- Azizi SA, Azizi S-A (2020) Neurological injuries in COVID-19 patients: direct viral invasion or a bystander injury after infection of epithelial/endothelial cells. *J Neurovirol* 26:631–641. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00903-7>
- Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S et al (1999) Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 94:1355–1360. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01087.x>
- Buoite Stella A, Furlan G, Frezza NA et al (2022) Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol* 269:587–596. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10735-y>
- Cabanes L et al (2020) Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clin Neurophysiol*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.017>
- CDC (2021) Post-COVID conditions: information for healthcare providers. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Zugegriffen: 1. Febr. 2022
- Diez-Porras L, Vergés E, Gil F et al (2020) Guillain-Barré-Strohl syndrome and COVID-19: case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 30:859–861. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.354>
- DIMDI (2021) ICD-10-GM Version 2022. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-u00-u49.htm>. Zugegriffen: 1. Febr. 2022
- Dodoo-Schittko F, Brandstetter S, Apfelbacher C, Bein T (2017) Folgen kritischer Erkrankung und mögliche Interventionen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 52:137–144. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103263>
- Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM et al (2022) Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia in patients with long-COVID syndrome: a cross-sectional study. *Ann Clin Transl Neurol*. <https://doi.org/10.1002/acn3.51557>
- Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR et al (2020) Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:811–812. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323667>
- Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ et al (2022) Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID related-symptoms but not with COVID-19

- symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study. *J Clin Med* 11:413. <https://doi.org/10.3390/jcm11020413>
14. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S et al (2020) Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324837>
 15. Filosto M, Tonin P, Vattemi G et al (2007) The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 68:181–186. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252252.29532.c>
 16. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E et al (2021) Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: a prospective study. *Clin Neurophysiol* 132:1733–1740. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.016>
 17. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM et al (2020) Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 6:542–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
 18. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF (2021) COVID-19 dysautonomia. *Front Neurol* 12:624968. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624968>
 19. Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al (2021) Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol* 8:1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
 20. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C et al (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
 21. Gunning WT, Kvale H, Kramer PM et al (2019) Postural orthostatic tachycardia syndrome is associated with elevated G-protein coupled receptor autoantibodies. *J Am Heart Assoc* 8:e13602. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013602>
 22. Han T, Kang J, Li G et al (2020) Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann Transl Med* 8:1077. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4281>
 23. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58:295–300
 24. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 25. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y et al (2019) Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 6:233–246. <https://doi.org/10.1002/ams2.415>
 26. Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM et al (2022) Prospective evaluation of autonomic dysfunction in post-acute sequela of COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.357>
 27. Javelle E, Ribera A, Degasne I et al (2015) Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006–2012. *PLoS Negl Trop Dis* 9:e3603. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003603>
 28. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP (2020) New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following Coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag* 11:4302–4304. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111102>
 29. Keddle S, Pakpoor J, Mousele C et al (2020) Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré

Neuromuscular manifestations in long-COVID syndrome

The term long-COVID syndrome encompasses symptoms that occur after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections, persisting over a period of several weeks, and which cannot be explained by another diagnosis. Long-COVID is considered to be a multiorgan condition. In this review article, the data regarding neuromuscular manifestations of long-COVID syndrome are summarized and evaluated based on criteria, such as effect size, plausibility, coherence, and experimental evidence. So far, myalgia and autonomic dysfunction (especially postural tachycardia syndrome) have been postulated as neuromuscular symptoms of long-COVID; however, the evidence to date is limited. In addition to very heterogeneous methodologies and different definitions of long-COVID in the clinical studies, conclusive experimental data supporting the described symptoms as a specific long-term consequence of COVID-19 are lacking.

Keywords

SARS-CoV-2 · Multiorgan manifestation · Myalgia · Autonomic dysfunction · Postural tachycardia syndrome

- syndrome. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa433>
30. 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 <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256> (medRxiv)
 31. Kissel JT (2007) Muscle biopsy in patients with myalgia: still a painful decision. *Neurology* 68:170–171. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000254503.91471.f5>
 32. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siatl DR et al (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 33. Lehmann HC, Schoser B, Wunderlich G et al (2021) Neuromuscular complications of SARS-CoV-2 infections—part 1: peripheral nerves. *Nervenarzt* 92:540–547. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01094-0>
 34. Lehmann HC, Schoser B, Wunderlich G et al (2021) Neuromuscular complications of SARS-CoV-2 infection—part 2: muscle disorders. *Nervenarzt* 92:548–555. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01093-1>
 35. Loa YL, Leonga HN, Hsua LY et al (2005) Autonomic dysfunction in recovered severe acute respiratory syndrome patients. *Can J Neurol Sci* 32:264–264. <https://doi.org/10.1017/S0317167100004108>
 36. Mariani C, Borghonovo F, Capetti AF et al (2022) Persistence of long-COVID symptoms in a heterogeneous prospective cohort. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.024>
 37. Mills KR, Edwards RH (1983) Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 58:73–78. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(83\)90111-9](https://doi.org/10.1016/0022-510x(83)90111-9)
 38. Mohammed H, Vandy AO, Stretch R et al (2017) Sequelae and other conditions in Ebola virus disease survivors, Sierra Leone, 2015. *Emerg Infect Dis* 23:66–73. <https://doi.org/10.3201/eid2301.160631>
 39. Moldofsky H, Patcai J (2011) Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
 40. Moonen HPFX, Strookappe B, van Zanten ARH (2021) Physical recovery of COVID-19 pneumosepsis intensive care survivors compared with non-COVID pneumosepsis intensive care survivors during post-intensive care hospitalization: the RECOVID retrospective cohort study. *Jpen J Parenter Enteral Nutr*. <https://doi.org/10.1002/jpen.2242>
 41. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
 42. NICE guideline (2020) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188)
 43. Raj SR, Arnold AC, Barboi A et al (2021) Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American autonomic society statement. *Clin Auton Res* 31:365–368. <https://doi.org/10.1007/s12086-021-00798-2>
 44. Schondorf R, Low PA (1993) Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 43:132–137. https://doi.org/10.1212/wnl.43.1_part_1.132
 45. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L (2021) Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
 46. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S (2021) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 397:1214–1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
 47. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A et al (2021) Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med* 134:1451–1456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004>
 48. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27:626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
 49. Svačina MKR, Kohle F, Sprenger A, Lehmann HC (2021) Could symptom overlap of COVID-19 and Guillain-Barré syndrome mask an epidemiological association? *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10515-8>

50. The Lancet (2020) Facing up to long COVID. Lancet 396:1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3)
51. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ et al (2021) Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>
52. Umapathi T, Poh MQW, Fan BE et al (2020) Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a COVID-19 patient. Clin Auton Res 30:571–573. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00733-x>
53. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K et al (2021) Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. J Transl Autoimmun 4:100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>
54. Wang D, Hu B, Hu C et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323:1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
55. WHO (2021) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/clinical-management/a-clinical-case-definition-of-post-covid-19-condition-by-a-delphi-consensus,-6-october-2021>. Zugegriffen: 1. Febr. 2022
56. Wong DWL, Klinkhammer BM, Djudjaj S et al (2021) Multisystemic cellular tropism of SARS-coV-2 in autopsies of COVID-19 patients. Cells 10:1900. <https://doi.org/10.3390/cells10081900>
57. Yong SJ (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond) 53:737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

MED UPDATE SEMINARE

2022

Neuro Update 2023

15. Neurologie-Update-Seminar

17.–18. März 2023

Mannheim und Livestream

24.–25. März 2023

Berlin und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Gerhard Hamann, Günzburg

Prof. Dr. Marianne Dieterich, München

Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden

www.neuro-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com

The logo for medupdate features a stylized yellow arch above the word "medupdate" in a lowercase, sans-serif font. The "med" is in grey and "update" is in yellow.