Radiologe 2020 · 60:916–918

<https://doi.org/10.1007/s00117-020-00748-5>

Online publiziert: 2. September 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Umut Yilmaz¹ · Philipp M. Lepper² · Wolfgang Reith¹¹ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg-Saar, Deutschland² Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg-Saar, Deutschland

COVID-19: neurologische Manifestationen

Was wir bisher wissen

Hintergrund

SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus, das eine Erkrankung hervorruft, die COVID-19 genannt wurde. Im Jahr 2020 verursachte die rasche Ausbreitung von COVID-19 mit vergleichsweise hoher Letalität eine beispiellose globale Krise. Neben der pulmonalen Symptomatik wird im Verlauf in zahlreichen Fallberichten und Fallserien immer häufiger auch von neurologischer Symptomatik und vaskulärer Beteiligung berichtet. So wurde in einer ersten Studie mit 214 COVID-19-Patienten aus Wuhan eine neurologische Beteiligung in 36,4 % der Fälle beschrieben [1]. In einer europäischen Studie mit 417 Patienten zeigten sich Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes in über 85 % der Fälle [2]. Es gibt erste Fallberichte über mit SARS-CoV-2-assoziierte Meningoenzephalitiden [3] und Guillain-Barré-Syndrome [4]. Eine erste radiologische Studie an 27 Patienten mit neurologischer Symptomatik zeigte kürzlich MR-tomographische Auffälligkeiten in 44 % der Fälle [5]. Über diese Berichte hinaus wird über eine erhöhte Thromboseneigung und auch über möglicherweise assoziierte Vaskulitiden berichtet. Eine systematische prospektive Erhebung der mit einer SARS-CoV-2-Infektion einhergehenden neuroradiologischen Befunde fehlt allerdings noch.

Beschriebene Symptome

Relativ früh nach Beginn der globalen SARS-CoV-2-Pandemie begannen

die Berichte über neurologische Komplikationen bei infizierten Patienten. In einer ersten Studie aus drei Krankenhäusern in Wuhan mit 214 Patienten zeigten 36 % der Patienten neurologische Auffälligkeiten [1]. Neben Symptomen des Zentralnervensystems (ZNS), die in 25 % der Fälle beschrieben wurden, waren dies Auffälligkeiten des peripheren Nervensystems und muskuloskeletale Auffälligkeiten. Bei den ZNS-Symptomen handelte es sich dabei größtenteils um unspezifische Symptome wie Schwindel (17 %) und Kopfschmerzen (13 %). Von Bewusstseinsstörungen wurde in 7,5 % der Fälle berichtet und von zerebrovaskulären Komplikationen in 3 %. In jeweils 0,5 % der Fälle traten Ataxien und Krampfanfälle auf. Patienten mit einem schweren pulmonalen Verlauf der Infektion hatten mit 31 % auch eine höhere Rate an ZNS-Symptomen als die leichter betroffenen Patienten mit 21 %. Signifikant war dieser Unterschied aber nur für Bewusstseinsstörungen (15 % gegen 2 %) und akute zerebrovaskuläre Komplikationen (5,7 % gegen 0,8 %). Die schwer betroffenen Patienten waren allerdings auch älter und hatten eine höhere Rate an Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Tumorleiden, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Nierenerkrankungen.

Eine gemeinsame Studie aus 8 Krankenhäusern in Istanbul berichtet über neurologische Symptome bei 21 % von 235 intensivmedizinisch betreuten COVID-19-Patienten. Bei 27 dieser Patienten wurden kraniale MRT-Untersu-

chungen durchgeführt [5]. Auffällige Befunde zeigten sich hierbei in 44 % der Fälle. Am häufigsten zeigten sich multifokale kortikale Signalsteigerungen in der FLAIR-Sequenz, die sich bei einigen Patienten in das subkortikale Marklager ausdehnten. In jeweils einem Fall trat eine Sinusthrombose und ein Verschluss der A. cerebri media auf.

Eine Studie mit 58 aufgrund eines akuten Lungenversagens („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patienten aus Straßburg berichtet von neurologischen Komplikationen in 84 % der Fälle. Klinisch waren dies kognitive Störungen in 36 %, Pyramidenbahnzeichen in 67 % und Unruhe in 69 % der Fälle. In 8 von 13 durchgeführten kranialen MRT-Untersuchungen zeigte sich ein leptomeningeales Enhancement. Zerebrale Ischämien waren in 3 von 13 Untersuchungen nachweisbar [6].

Im weiteren Verlauf der Pandemie sind in den letzten Monaten zahlreiche Fallberichte und Fallserien publiziert worden, die von unterschiedlichen neurologischen Manifestationen bei COVID-19-Patienten berichten. In vielen dieser Berichte ist die diagnostische Aufarbeitung der Fälle jedoch lückenhaft oder es bleibt unklar, ob es sich um unspezifische Komplikationen einer schweren systemischen Erkrankung oder tatsächliche unmittelbare Komplikationen der Virusinfektion handelt. Daher wurden in einer aktuellen Metaanalyse von Fallberichten und Studien zu neurologischen Komplikationen

standardisierte Falldefinitionen für die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zur COVID-19-Infektion gefordert [7]. Die Autoren unterteilen die neurologischen Manifestationen in Enzephalitiden, Enzephalomyelitiden und andere Enzephalopathien, Manifestationen des peripheren Nervensystems und muskuläre Manifestationen sowie zerebrovaskuläre Manifestationen.

Enzephalitis

Enzephalitiden werden direkt durch Infektionen mit Pathogenen oder aber durch die Reaktion des eigenen Immunsystems verursacht. Eine mögliche Eintrittspforte – dies wird auch durch die häufigen Geruchsstörungen gestützt – ist der N. olfactorius, der auch als Eintrittspforte anderer viraler Enzephalitiden gilt. Andererseits wurde molekularbiologisch nachgewiesen, dass SARS-CoV-2 an den ACE-2 („angiotensin converting enzyme 2“-Rezeptor bindet, der auch in zerebralen Endothelzellen exprimiert wird. Anders als aber beispielsweise das Herpes-simplex-Virus scheint SARS-CoV-2 nicht direkt neurovirulent zu sein, sondern die Gewebeschädigung durch die ausgelöste Immunantwort zu verursachen.

Zu den Symptomen, die bei mit COVID-19-assoziierten Enzephalitiden beschrieben wurden, zählen Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Nackensteifigkeit und Psychosen. Insgesamt wurden in der Metaanalyse von Elul et al. 8 Patienten mit Enzephalitiden mit einer möglichen Assoziation zu COVID-19 identifiziert. Bei 6 von diesen wurde eine Liquordiagnostik durchgeführt, die in 5 Fällen eine Pleiozytose zeigte. Eine PCR-Analyse des Liquors auf SARS-CoV-2 wurde in 4 Fällen durchgeführt und fiel bei einem Patienten positiv aus. Die kraniale Bildgebung wurde bei 6 Patienten als unauffällig bzw. ohne Hinweise auf eine akute Entzündung beschrieben. Ein Patient hatte eine temperomesiale Hyperintensität in der FLAIR-Sequenz und ein weiterer eine zerebelläre Signalsteigerung in der T2, die sich bis in das zervikale Rückenmark ausdehnte. Elektroenzephalographien (EEGs) wur-

den in 5 Fällen durchgeführt und waren alle auffällig [7]. In einem Fallbericht wurde von einem schnellen Ansprechen auf eine hochdosierte Steroidtherapie berichtet [8].

Akute disseminierte Enzephalomyelitis

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis, die typischerweise postinfektiös auftritt, wurde in einigen Fallberichten mit SARS-CoV-2-Infektionen in Verbindung gebracht [9–11]. Die Fälle wiesen die MR-tomographisch typischen zerebralen oder spinalen Herde auf und wurden mit Steroiden, Immunglobulinen oder einer Kombination aus beidem behandelt. Klinisch zeigten sich in einem Fall eine Dysphagie und Dysarthrie, in einem weiteren Krampfanfälle mit Bewusstseinsstörungen und in einem dritten, hauptsächlich spinalen, eine akute Paraparese mit Inkontinenz.

Manifestationen des peripheren Nervensystems

Seit Beginn der Pandemie wurden zahlreiche Berichte über mit SARS-CoV-2-Infektionen assoziierte Guillain-Barré-Syndrome veröffentlicht. Die Metaanalyse von Elul et al. [7] schließt Berichte über 19 Fälle des Syndroms oder seiner Varianten ein, weist jedoch auch darauf hin, dass die Inzidenz angesichts der hohen Infektionszahlen nicht in besonderem Maße gestiegen sei. Durchschnittlich begannen die neurologischen Symptome 7 Tage nach den respiratorischen oder systemischen Symptomen. Zwei der Patienten wiesen klinisch die Miller-Fisher-Variante des Guillain-Barré-Syndroms mit einer Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie auf.

In einer europäischen Studie mit 417 Patienten wird von Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes in über 85 % der Fälle mit bestätigter Infektion berichtet [2].

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Neben den entzündlichen neurologischen Komplikationen gibt es auch

Radiologe 2020 · 60:916–918
<https://doi.org/10.1007/s00117-020-00748-5>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

U. Yilmaz · P. M. Lepper · W. Reith

COVID-19: neurologische Manifestationen. Was wir bisher wissen

Zusammenfassung

Kurz nach Beginn der globalen COVID-19-Pandemie begannen auch die Berichte über neurologische Komplikationen bei infizierten Patienten. In zahlreichen Fallberichten und Fallserien wird seither über assoziierte Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems und zerebrovaskuläre Komplikationen berichtet. In diesem Artikel geben wir einen kurzen Überblick über die im Moment noch recht unübersichtlichen bisherigen Erkenntnisse.

Schlüsselwörter

Enzephalitis · Akute disseminierte Enzephalomyelitis · Zerebrovaskuläre Komplikationen · Magnetresonanztomographie · Neurologie · SARS-CoV2

COVID-19: neurological manifestations. What we know so far

Abstract

Shortly after the beginning of the global COVID-19 pandemic there was also an increasing number of reports of neurological complications in infected patients. Many case reports and case series described associated diseases of the central and peripheral nervous systems and cerebrovascular complications. This review article provides a short overview of the currently confusing picture of recent findings.

Keywords

Encephalitis · Acute disseminated encephalomyelitis · Cerebrovascular complications · Magnetic resonance imaging · Neurology · SARS-CoV2

zahlreiche Berichte über zerebrovaskuläre Komplikationen. Bei nahezu allen COVID-19-Patienten wurden erhöhte D-Dimer-Werte festgestellt, die als Ausdruck eines proinflammatorisch-koagulopathischen Zustands aufgrund der schweren Erkrankung gewertet werden [7].

Eine Studie aus Mailand mit 388 COVID-19-Patienten berichtet von ischämischen Schlaganfällen in 2 % der Fälle [12]. Auch in einer niederländischen Studie mit 184 intensivmedizinisch behandelten Patienten lag die Rate ischämischer Schlaganfälle bei 2 % [13]. Auch bei der Bewertung dieser Zahlen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die meisten Patienten mit zerebrovaskulären Komplikationen älter als 60 Jahre waren und vorbestehende zerebrovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen [7].

Ausgewählte Fallberichte

Im Folgenden zitieren wir einige aktuelle interessante Fallberichte, die auch aufgrund verkürzter Peer-Review-Prozesse und vereinfachter Publikation durch die Zeitschriften in großer Menge publiziert worden sind (vgl. einen „call for papers“ der Zeitschrift *Neurology* unter <https://www.neurology.org/covid>).

Saggese und Kollegen berichten von einem 62-jährigen COVID-19-positiven Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, der aufgrund eines Schlaganfalls behandelt wurde. Zusätzlich zum Schlaganfall kam es zu einer oberflächlichen Venenthrombose des linken Arms und einer Ischämie des rechten Fußes, sodass die Autoren spekulieren, dass das SARS-CoV-2 eine direkte Rolle bei der Entstehung dieser vaskulären Komplikationen gespielt haben könnte [14].

Dugue und Kollegen berichten von einem 6 Wochen alten Säugling, der einen Tag nach Beginn einer Husten- und Fiebersymptomatik beim Wechseln der Windel eine kurze Episode (10 s) einer fixierten Blickrichtung mit erhöhtem Tonus der Beine und reduzierter „Ansprechbarkeit“ zeigte. Eine durchgeführte kraniale MRT war unauffällig. Im Nasen-Rachen-Abstrich wurden SARS-CoV-2 und Rhinoviren nachgewiesen [15].

Rábano-Suárez und Kollegen berichten von 3 Patienten, die im Verlauf einer COVID-19-Infektion generalisierte Myoklonien entwickelt haben. Diese sind in der Onlineversion des Artikels eindrucksvoll als Video dokumentiert. Die Autoren berichten, dass andere mögliche Ursachen ausgeschlossen wurden

und dass die Myoklonien teilweise so ausgeprägt waren, dass ein Patient nicht sprechen oder essen konnte [16].

Fazit für die Praxis

- **Zahlreiche Fallberichte und Fallserien haben in den letzten Monaten von neurologischen Komplikationen bei SARS-CoV-2-positiven Patienten berichtet. Die Frage, ob es sich hierbei um spezifische Komplikationen der Virusinfektion oder unspezifische Komplikationen einer schweren respiratorischen Erkrankung handelt, bleibt jedoch in vielen Fällen unklar.**
- **Die bisher beschriebenen neurologischen Manifestationen lassen sich in Enzephalitiden, Enzephalomyelitiden und andere Enzephalopathien, Manifestationen des peripheren Nervensystems und der Muskeln sowie zerebrovaskuläre Manifestationen unterteilen.**
- **Eine sichere kausale Zuordnung der in vielen Fallberichten und Fallserien beschriebenen Komplikationen zur SARS-CoV-2-Infektion bleibt im Moment schwierig.**

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Umut Yilmaz

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66424 Homburg-Saar, Deutschland
umut.yilmaz@uks.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Yilmaz, P. M. Lepper und W. Reith 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.

Literatur

1. Mao L, Jin H, Wang M et al (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77(6):683

2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty 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* 117(2):272
3. Moriguchi T, Harii N, Goto J et al (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94:55–58
4. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al (2020) Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
5. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT et al (2020) Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>
6. Helms J, Kremer S, Merdji H et al (2020) Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 382:2268–2270
7. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
8. Pilotto A, Odolini S, Stefano Masciocchi S et al (2020) Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.25783>
9. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP et al (2020) SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir*. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>
10. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E (2020) COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148> (preprint)
11. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S (2020) Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
12. Lodigiani G, Lapichino G, Carenzo L et al (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 19:9–14
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145–147
14. Saggese CE, Del Bianco C, Di Ruzza MR, Magarelli M, Gandini R, Plocco M (2020) COVID-19 and stroke: casual or causal role? *Cerebrovasc Dis* 49(3):341–344. <https://doi.org/10.1159/000509453>
15. Dugue R, Cay-Martinez KC, Thakur KT et al (2020) Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology* 94(24):1100–1102. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009653>
16. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A et al (2020) Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 95(6):e767–e772. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009829>