» Ein ausschließlich zeitlicher Zusammenhang neurologischer Manifestationen mit neuartigen Erkrankungen (wie COVID-19) rechtfertigt zunächst einmal keine kausale Verknüpfung

© Jens Komossa, Berlin

Prof. Dr. Peter Berlit
Deutsche Gesellschaft für Neurologie
e. V. (DGN)
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin,
Deutschland
berlit@dgn.org

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

Vorsicht vor kausalen Verknüpfungen

Während der COVID-19-Pandemie wurden schon früh zahlreiche neurologische Manifestationen als Erstbeschreibung kasuistisch oder anhand von Fallserien mitgeteilt. In den oft auch von hochkarätigen Zeitschriften sehr rasch angenommenen Beiträgen erfolgte oft eine kausale Verknüpfung zwischen der Virusinfektion und der beschriebenen neurologischen Manifestation. Unter anderem war dies auch der Fall beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Gerade bei diesem Krankheitsbild bietet sich dies ja auch besonders an: Die Autoimmunpathogenese gilt als erwiesen, und es erscheint plausibel, dass auch nach dem viralen Infekt mit Sars-CoV-2 eine akute autoimmune Polyneuritis auftreten kann. Die kausale Verknüpfung erfolgte allerdings nur aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs, obwohl weder ein Virusnachweis im Liquor bisher gelang noch Anti-Gangliosid-Antikörper oder sonstige spezifische Autoantikörper detektiert werden konnten. In den beschriebenen Fallserien sind bei den ersten Symptomen des GBS oft auch noch pulmonale Symptome einer COVID-19-Erkrankung vorhanden, was als Ausdruck einer möglichen parainfektösen Genese interpretiert wird. Der Nachweis von Demyelinisierungszeichen in der Elektroneurographie und einer albumino-zytologischen Dissoziation im Liquor sowie das Ansprechen auf intravenöse Immunglobuline oder eine Plasmapherese sprechen allerdings dafür, dass die Manifestation des Krankheitsbildes in zeitlichem Zusammenhang mit Sars-CoV-2 sich nicht von dem typischen postinfektösen autoimmunen GBS unterscheidet.

Nun beträgt das Lebenszeitrisko für ein GBS etwa 1 auf 1000. Die jährliche Inzidenz liegt bei 1,7 auf 100.000 Personen. Zwei Drittel dieser Patienten haben im Vorfeld Symptome einer Infektion [1]. Bei etwa jedem zweiten Patienten lässt sich ein spezifischer Erreger als Auslöser diagnostizieren. Typischerweise gelingt in diesen Fällen die Verknüpfung von Erregernachweis und Untergruppen von Anti-Gangliosid-Antikörpern.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Langzeiterhebungen der britischen Datenbank zum Einsatz von Immunglobulinen beim GBS [2]. Die epidemiologischen Daten mit Vergleich der Jahre 2016–2019 und der ersten Pandemiewelle zeigen, dass die Inzidenz eines GBS zwischen März und Mai 2020 im Vergleich zum entsprechenden Zeitraum in den Vorjahren deutlich rückläufig (!) war. Es traten also weniger GBS-Erkrankungsfälle in diesem Zeitraum auf! Die Autoren führen dies darauf zurück, dass es durch den Lockdown vermutlich zu einer selteneren Exposition mit den typischen Erregern im Vorfeld eines GBS wie *Campylobacter jejuni*, *Hämophilus influenza* oder Zytomegalievirus gekommen war.

Einschränkend kann wiederum angeführt werden, dass aufgrund der zeitlichen Überlappung von COVID-19 und GBS möglicherweise GBS-Fälle nicht als solche erkannt wurden [3]. Wir kennen alle die Problematik eines schwer kranken und womöglich intubierten Patienten, bei dem eine Anamnese gar nicht und elektrophysiologische Untersuchungen nur sehr erschwert möglich sind, insbesondere dann, wenn diese Patienten noch unter strikten Hygienebedingungen isoliert werden müssen.

Noch relevanter wird die Frage einer kausalen Assoziation eines GBS infolge einer Impfung gegen COVID-19. Die Autoren um Lunn [4] haben unter Berücksichtigung der „Hintergrundinzidenz“ des GBS hierzu eine interessante Berechnung aufgestellt:

Statistisch sind bei 1 Mrd. Personen 17.000 Fälle eines GBS pro Jahr zu erwarten, davon rund 2000 innerhalb eines 6-Wo-

chen-Zeitraumes. Wenn 4 Mrd. Personen in einem Jahr geimpft werden, sind in diesem Zeitraum 68.000 GBS-Fälle zu erwarten, davon 13.000 in dem 10-Wochen-Intervall zwischen den bei den meisten Impfstoffen notwendigen zwei Impfungen. Auch für Deutschland kann man solche Berechnungen anstellen: Die Inzidenz des GBS in Deutschland beträgt 1,6–1,9 pro 100.000 Einwohner [5]. Bei 83,13 Mio. Einwohnern treten in Deutschland jährlich zwischen 1300 und 1570 GBS-Fälle auf. Das heißt, wenn im 2. und 3. Quartal etwa 50 % der Bevölkerung geimpft werden, so sind in dieser Population rein statistisch zwischen 325 und 392 GBS-Fälle zu erwarten.

Seit 1976 wird das GBS als mögliche Komplikation von Impfungen kritisch diskutiert. Zahlreiche epidemiologische Studien, auch aus Deutschland [6], zeigten eine erhöhte Inzidenz des Krankheitsbildes in Verbindung mit der Influenza-Impfung gegen H1N1. Allerdings wird häufig in der Diskussion unterschlagen, dass eben auch der Erreger (in diesem Fall Influenza) selbst ein GBS auslösen kann. In einem systematischen Review mit Metaanalyse [7] wurde gezeigt, dass das Risiko eines GBS in Verbindung mit der Influenza-Impfung nicht erhöht war. Im Gegenteil, die Wahrscheinlichkeit des Krankheitsbildes nahm durch die Impfungen insgesamt um 88 % ab, weil es zu weniger Infektionen der oberen Luftwege gekommen ist.

Was lernen wir daraus?

Ein ausschließlich zeitlicher Zusammenhang neurologischer Manifestationen mit neuartigen Erkrankungen wie COVID-19 rechtfertigt zunächst einmal keine kausale Verknüpfung. Prospektiv erhobene Daten aus Fall-Kontroll- bzw. Kohorten-Studien sind notwendig, um einen kausalen Zusammenhang zwischen einer neurologischen Manifestation wie dem GBS und COVID-19 zu bestätigen und deren Häufigkeit bestimmen zu können. Und das Auftreten neurologischer Symptome bei großen Impfkampagnen erlaubt ebenfalls nicht die Schlussfolgerung, dass eine bestimmte Vakzine für die entsprechende neurologische Manifestation verantwortlich ist. Oft erlaubt erst die Metaanalyse epidemiologischer Daten eine korrekte Beurteilung.

Für beide Situationen gilt, dass Biomarker hilfreich wären, welche die kausale Verknüpfung belegen. Solange wir diese aber nicht haben, müssen wir äußerst kritisch die zur Verfügung stehenden Daten betrachten und mit großer Vorsicht interpretieren.

Prof. Dr. Peter Berlit
Prof. Dr. Helmar C. Lehmann

Interessenkonflikt. P. Berlit und H.C. Lehmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S (2021) Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
2. Keddie S, Pakpoor J, Mouselle C et al (2021) Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 144:682–693. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa433>
3. 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>

4. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC et al (2021) COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain* 144:357–360. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa444>
5. Lehmann HC, Köhne A, Meyer zu Hörste G, Kieseier BC (2007) Incidence of Guillain-Barré syndrome in Germany. *J Peripher Nerv Syst* 12(4):285. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2007.00150.x>
6. Prestel J, Volkers P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung H-P, Keller-Stanislawski B, the GBS Study Group (2014) Risk of Guillain-Barré syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23:1192–1204. <https://doi.org/10.1002/pds.3638>
7. Petrůš M, Lesná IK, Dánová J, Celko AM (2020) Is an increased risk of developing Guillain-Barré syndrome associated with seasonal influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 8:150. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020150>