

Long-COVID: die neurologische Perspektive

Long-Covid - Eine Herausforderung im Versorgungssystem, Düsseldorf,
06.09.2023

Definition Long/Post-Covid

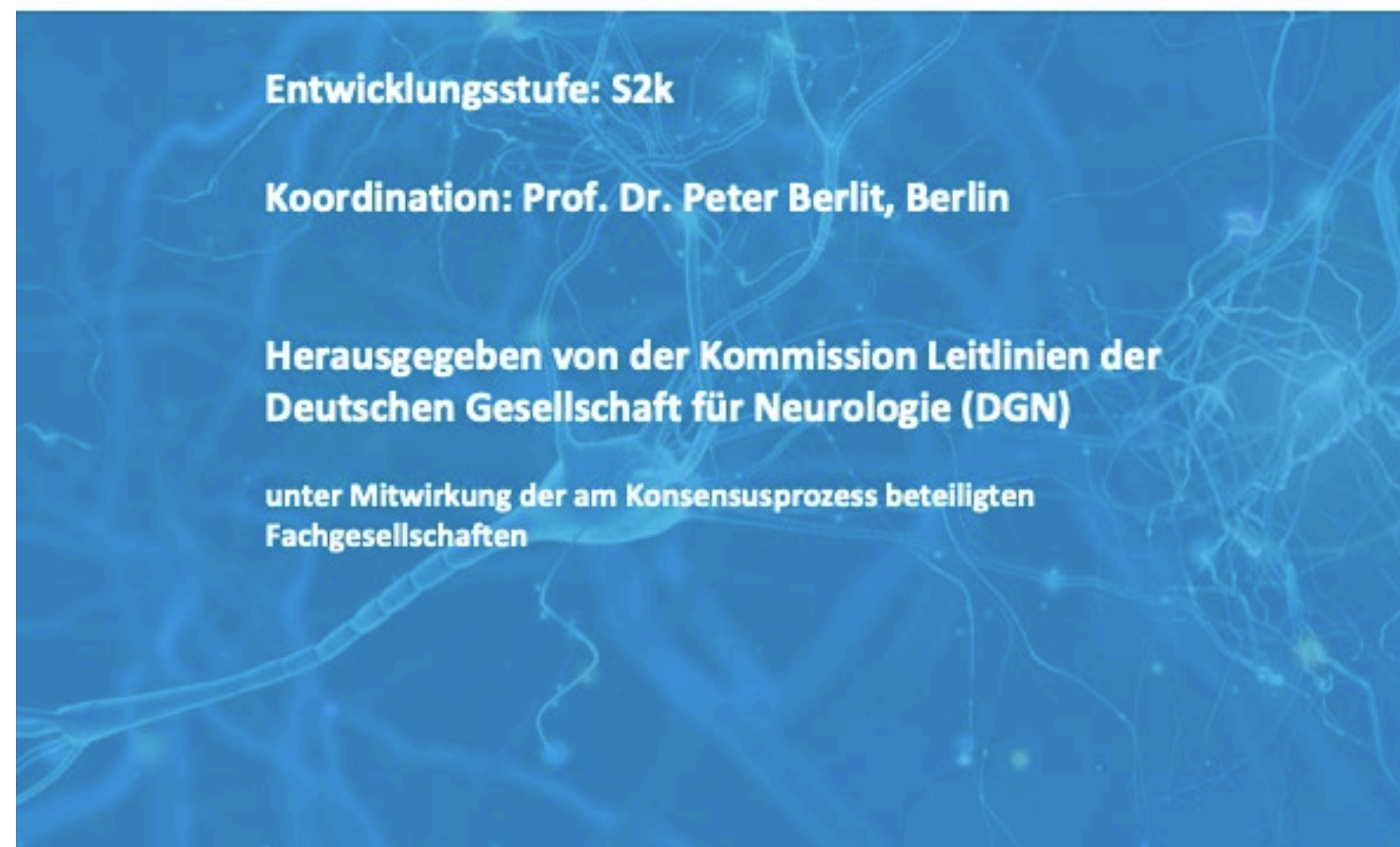
- **Long COVID:**
 - Beschwerden, die mehr als vier Wochen nach Ansteckung mit dem Coronavirus fortbestehen, sich verschlechtern oder neu auftreten
 - andere Erklärungen für die Beschwerden sind ausgeschlossen
 - Post-COVID-Syndrom ist Teil des Long-COVID
- **Post-COVID-Syndrom:**
 - Beschwerden, die noch nach drei Monaten bestehen und mindestens zwei Monate lang anhalten oder wiederkehren
- **Neurologische Manifestationen und Komplikationen im Rahmen einer COVID-19-Infektion**
 - Neuroimmunologische, zerebrovaskuläre und neuromuskuläre Manifestationen

Die eigentliche Herausforderung in der Versorgung von Long-COVID sind die Post-COVID-Syndrome und die Folgen von neurologischen Manifestationen von COVID-Infektionen

COVID-19-Infektionen - die neurologisch-psychiatrische Perspektive: Referenzen



Neurologische Manifestationen bei COVID-19 (Living Guideline) Upgrade/Stand 02.08.2022



publiziert bei: 

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Version März 2023

Stand 02.03.2023

AWMF-Register-Nr. 113/001

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19

Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Steffen Weber-Carstens, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Petra Gastmeier, Florian Langer, Hendrik Bracht, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Oliver J. Müller, Christof Specker, Monika Nothacker, Nicole Skoetz, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

Federführend:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutscher Rat für Wiederbelebung (German Resuscitation Council; GRC)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
Patientenvertretung (individueller Betroffener)

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg/AWMF Berlin
AG Evidenzbasierte Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln



Häufigkeit Long/Post-Covid

- **Häufigkeit Post-Covid:**

- bei 6,2 % aller Infizierten lag mindestens ein Symptom aus den Bereichen Fatigue, persistierende respiratorische Probleme oder kognitive Beeinträchtigungen vor:
 - Persistierende respiratorische Probleme bei 3,7%
 - Fatigue-Symptomatik bei 3,2%
 - Kognitive Beeinträchtigungen bei 2,2%

Post-COVID ist in der Neurologie ein relevantes Problem!

- **Datenbasis:**

- Auswertung von 1,2 Millionen COVID-19-Erkrankten aus 54 gepoolten Studien und zwei medizinische Datenbanken im Zeitraum zwischen März 2020 und Januar 2022 aus 22 Ländern (einschl. Deutschland) *

*Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals with Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022; 328:1604–1615

Neurologische Manifestationen bei COVID-19-Infektionen

- **Neuroimmunologische Manifestationen:**

- Enzephalitis

- Autoimmunenzephalitis oder para- oder postinfektiös
- Histologischer Nachweis von SARS-CoV-2 in verschiedenen Hirnregionen beschrieben.
- Die Zeichen der Neuroinflammation korrelieren nicht mit dem Virusbefall, sodass vermutlich der lokal schädigende Einfluss des Virus keine entscheidende Rolle spielt.
- Eine Virusenzephalitis durch SARS-CoV-2 mit Virusnachweis im Liquor scheint sehr selten zu sein.

Neurologische Manifestationen bei COVID-19-Infektionen

• Zerebrovaskuläre Manifestationen:

- erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle
- Inzidenz bei Patienten mit COVID liegt bei 1,1–1,6 %
- Erhöhtes Risiko insbesondere in den ersten Wochen nach der Infektion
- Erhöhtes Risiko für Schlaganfälle besonders bei Patienten mit typischem kardiovaskulärem Risikoprofil
- Vereinzelt auch kryptogene Schlaganfälle bei jüngeren COVID-19-Patientenrelevantes kardiovaskuläres Risikoprofil mit einer Häufung großer Gefäßverschlüsse
- Eine Assoziation zwischen COVID-19 und Schlaganfall kann über eine inflammatorisch und immunologisch vermittelte Aktivierung des Gerinnungssystems, aber auch über vaskuläre Komplikationen als Ausdruck schwerer sonstiger Organschäden vermittelt sein
- Umgekehrt haben Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese haben ein höheres Risiko für einen schwereren Verlauf der COVID- 19-Erkrankung
- Bei der Vakzin-induzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) treten prädominant Hirnvenen- und Sinusthrombosen als seltene Komplikation der SARS-CoV-2-Impfung mit Vektorimpfstoffen auf

Neurologische Manifestationen bei COVID-19-Infektionen

• Neuromuskuläre Manifestationen:

- verschiedene neuromuskuläre Manifestationen wie Hirnnervenaffektionen, Plexopathien, Polyneuritiden, Myositiden und Rhabdomyolysen sind im zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung gegen COVID-19 beschrieben
- COVID-19 kann einhergehen mit:
 - Polyneuropathie (PNP)
 - sowohl als PNP auch einem schweren intensivmedizinischen Verlauf im Sinne einer Critical- Illness- Polyneuropathie (CIP),
 - als auch mit einer sensibel betonten PNP mit neuropathischen Beschwerden
- Aus der bisherigen Literatur ist nicht klar, ob es durch eine COVID-19- Erkrankung mit schwerem intensivmedizinischem Verlauf zu einer erhöhten Rate einer Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) oder einer Critical-Illnes- Myopathie (CIM) kommt.
- Eine präexistente neuromuskuläre Erkrankung ist kein grundsätzlicher Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität unter einer SARS- CoV-2-Infektion
- Das Post-COVID-19-GBS spricht in der Regel auf die Standardtherapie mit intravenösen Immunglobulinen sowie Plasmaaustauschverfahren an
- Die Verschlechterung einer Myasthenia gravis mit erhöhter Mortalität ist möglich.
- Eine SARS-CoV-2-Viruspersistenz nach COVID-19 konnte in autoptischer Skelettmuskulatur nicht nachgewiesen werden.

Neurologische Long/Post-Covid-Syndrome

- Kognitive Defizite nach COVID-19 umfassen:
 - planerisches Denken
 - Konzentration
 - Gedächtnis- und/oder Sprachleistungen
 - ...
- Fatigue:
 - subjektiv oft stark einschränkende,
 - in Bezug auf die vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige,
 - sich durch Schlaf oder Erholung nicht ausreichend bessernde subjektive Erschöpfung
 - auf somatischer, kognitiver und/oder psychischer Ebene.

Psychische Folgen artifizielle Verstärker neurologischer Long/Post-Covid-Syndrome

- Psychische Folgen von Patienten mit kognitiven Defizite und Fatigue nach COVID-19:
 - verminderte Krankheitsakzeptanz
 - dysfunktionelle Krankheitsverarbeitung
 - Depression
- Artifizielle und iatrogene Verstärker
 - Unverständlichkeit bei Ärzten, Angehörigen, KollegInnen, Arbeitgeber und Behörden
 - Patienten werden oft nicht ernst genommen mit ihren Beschwerden („wir alle fühlen uns schließlich mal erschöpft und sind nicht so gut drauf“)
 - Patienten fühlen sich oft nicht ernst genommen mit ihren Beschwerden
 - Aggravation oder Rückzug sind mögliche Folgen

Patienten mit kognitiven Defizite und Fatigue nach COVID-19 leiden oft „doppelt“

Neurologische Long/Post-Covid-Syndrome: Das Problem der Kausalität

- Häufigkeit von Symptomen (laut Daten der Krankheitsüberwachung durch das britische „Office for National Statistics“):
 - 5,0 % der Patienten gaben 12–16 Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion an, mindestens 1 von 12 definierten Symptomen zu haben
 - In der Kontrollgruppe waren es 3,4 %
- Häufigkeit von Symptomen bei hospitalisierten SARS-CoV-2-Patienten nach 6 Monaten:
 - Anosmie bei Patienten nach COVID-19 viermal häufiger als bei hospitalisierten Patienten mit Nicht-COVID-19-Erkrankung
 - Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezogen auf neuropsychiatrische Symptome *
- Die fehlende Kontrollgruppe in den meisten publizierten Studien birgt das Risiko der Überschätzung des Post-COVID-Syndrom-Risikos
- Ist die oft unklare Kausalitätsfrage ein Problem?
 - Für die Notwendigkeit einer frühzeitigen und interdisziplinären Therapie spielt die Kausalität eine untergeordnete Rolle (der Leidensdruck und die Teilhabe Einschränkungen sind maßgeblich)
 - Sozialrechtlich und im Rahmen von Begutachtungen ist die Kausalitätsfrage hochrelevant und eine Herausforderung (z.B. bei Fragen der BU und bei Berufsunfällen)

* Neresesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared with Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. JAMA Psychiatry. March 23, 2022.

Risikofaktoren Long/Post-Covid

- **Risikofaktoren Post-COVID *:**
 - weibliches Geschlecht
 - höheres Alter
 - hoher BMI
 - Rauchen
 - ein früherer Krankenhausaufenthalt.

- **Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko:**
 - Angst
 - Depression
 - Asthma
 - COPD
 - chronische Niereninsuffizienz
 - KHK
 - vorbestehende Immunsuppression

* Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. Published online March 23, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0750

Pathophysiologie von Post-Covid-Symptomen

- **Nachweis von Struktur- und Laborveränderungen**
 - SARS-CoV-2-assoziierte Veränderungen der Hirnstruktur im cMRT bei neurokognitiven Beschwerden:
 - Rückgang grauer Substanz im orbitofrontalen Kortex und parahippocampalen Gyrus*
 - Assoziation einer verzögerten Virus-Clearance und der Nachweis von antineuronalen Autoantikörpern mit kognitiven Defiziten
- andererseits fehlende Korrelation von Symptome wie Schmerzen, Fatigue und Konzentrationsstörungen, die subjektiv einer stattgehabten SARS-CoV-2-Infektion zugeschrieben werden, mit dem serologischen Nachweis der Infektion,
- ähnliche Effekte werden auch nach einer SARS-CoV-2-Impfung (PostVac-Beschwerden) beobachtet.
- Ein Nocebo-Effekt spielt dabei eine Rolle, ebenso wie Persönlichkeitsmerkmale wie ein erhöhtes Körperbewusstsein und vermehrtes Grübeln.
- Eine Assoziation besteht auch mit geringer körperlicher Aktivität und Einsamkeit.

* Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F. *et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022; 604, 697–707. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

Pathophysiologie von Post-Covid-Symptomen

- **Mögliche Mechanismen in der Pathophysiologie von Post-Covid-Symptomen:**
 - Neurotransmitter-vermittelte Veränderungen
 - Postinfektiös fortbestehende Entzündung
 - Niedrige Cortisol-Spiegel
 - Virusgetriggerte Mechanismen (Viruspersistenz, reduzierte Virusclearance)
 - T-Zell-Erschöpfung
 - Immunvermittelte Mechanismen (Autoantikörper)
 - Dysautonomie
 - EBV-Reaktivierung
 - Postinfektiös fortbestehende Koagulopathie
 - Psychische Faktoren (Anpassungsstörung, Depression, Angststörung, Somatisierungsstörung, posttraumatische Belastungsstörung)



Interdisziplinäre Abklärung von Post-COVID-Symptomen

	Hausarzt	Facharzt (FA) Neurologie	FA Psychiatrie, Psychosomatik	weitere Fachärzte	Spezial-Ambulanzen	Klinik	Neuropsychologie	Rehabilitation
Internist. Status	x							
Labor Basis	x	x						
Labor spezial	x	x			x	x		
Demenzscreening	x	x	x					
Neuropsych-Basis		x			x	x	x	x
Neuropsych spezial		x			x	x	x	x
Neurostatus		x	(x)		x	x		x
Affektiver Status		x	x		(x)	(x)	x	x
Teilhabestatus ICF	x	x	x	x	x	x	x	x
EEG		x			x	x		
Neurosonologie		x			x	x		
EMG/NLG		x			x	x		x
MRT/Bildgebung				(Neuro-) Radiologie		x		
Herzfunktion	x			Kardiologie		x		
Lungenfunktion	x			Pneumologie		x		
HNO-Status	x			HNO				

Diagnostisches Vorgehen bei neurologischen Post-Covid-Symptomen

Eingeschränkte Belastbarkeit/vermehrte Erschöpfung/Fatigue

- Internistischer Status und Basislabor zur Frage Entzündungsaktivität und Ausschluss metabolischer Ursachen (Hausarzt) - bei Auffälligkeiten kardialer und pulmonaler Status, internistische Therapie.
- Affektiver Status zur Frage psychischer Störung
- Neurostatus zur syndromatologischen Einordnung
- Neuropsychologische Basisdiagnostik:
 - Fatigueskalen: Fatigue-Skala (FS), Fatigue Severity Scale (FSS) oder Fatigue Assessment
 - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test
- cMRT
- Bei schwerer Ausprägung: Liquor
- Teilhabestatus
- Heilmittel, Psychotherapie, Neurorehabilitation

Diagnostisches Vorgehen bei neurologischen Post-Covid-Symptomen

Neurokognitive Störungen (u.a. „Brain fog“)

- Internistischer Status und Basislabor zur Frage Entzündungsaktivität und Ausschluss metabolischer Ursachen (Hausarzt)
Ggf. kardinaler und pulmonale Status zum Ausschluss internistische Komorbidität
- Affektiver Status zur Frage psychischer Störung
- Neurostatus zur syndromatologischen Einordnung
- Neuropsychologische Basisdiagnostik:
Fatigueskalen: Fatigue-Skala (FS), Fatigue Severity Scale (FSS) oder Fatigue Assessment
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test u. a.
- cMRT
- Bei schwerer Ausprägung: Liquor, ggf. stationäre Abklärung
- Neurorehabilitation

Diagnostisches Vorgehen bei neurologischen Post-Covid-Symptomen

Riech- und Schmeckstörungen (Hyposmie/Anosmie)

- Internistischer Status und Basislabor zur Frage Entzündungsaktivität und Ausschluss metabolischer Ursachen (Hausarzt)
Kardialer und pulmonaler Status zum Ausschluss internistischer Komorbidität
- Neurostatus inkl. Riechtest
- HNO-Abklärung
- ggf. cMRT (NNH, Bulbus olfaktorius)
- strukturiertes „Riechtraining“

Behandlung neurologischer Post-Covid-Symptome

- **Medikamentöse Behandlungen:**

- Medikamentöse Therapien sind bislang nicht durch Studien belegt.
- Eine immunmodulatorische Therapie mit Steroiden, Immunglobulinen oder Apherese-Verfahren ist nur indiziert, wenn eine autoimmune Genese, z. B. durch Nachweis von Autoantikörpern, wahrscheinlich ist. Eine solche Behandlung sollte derzeit nur im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.
- Wegen der nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion erhöhten Thromboseneigung kann bei Risikopatienten und Nachweis einer Koagulopathie eine niedrig dosierte Antikoagulation indiziert sein.

Behandlung neurologischer Post-Covid-Symptome

- **Grundsätze der Behandlung**

- interdisziplinäre Behandlung
- Berücksichtigung von somatischen und psychischen Aspekten

- **Therapeutische Ansätze bei neurologischen Post-Covid-Beschwerden:**

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Individuell angepasstes körperliches Belastungsprogramm
- Neurokognitives Training
- Neurorehabilitation
- interdisziplinäre Behandlung
- Berücksichtigung von somatischen und psychischen Aspekten

Medikamentöse Therapien sind bislang nicht durch Studien belegt.

**Die Behandlung ist
aufwendig,
komplex,
teilweise langwierig und vor allem
zuwendungs- und zeitintensiv**

Barrieren in der Versorgung von Patienten mit Post-Covid-Symptomen

- **Bedarf und Versorgungsangebote**

- Versorgungsbedarfe und -angebote klaffen weit auseinander
- Neurologen und Psychiater haben mit die längsten Wartezeiten auf Facharzttermine
 - Terminservicestellen und Überweisungsboni für Hausärzte sind keine methodisch wirksamen Mittel, dies zu ändern
- Spezialambulanzen haben extreme Wartezeiten

- **Rudimentäres Wissen**

- Psychopathologisierung von Patienten mit Dyskognition und Fatigue
- „V.a. Psyche“

- **Mangelnde Akzeptanz, fehlendes Krankheitsverständnis, unempathische Kommunikation:**

- Familie, Angehörige
- Ärztinnen und Ärzte
- Arbeitgeber und Kollegen
- Behörden/Institutionen wie Versorgungsämter, Kostenträger und medizinischen Diensten

Patienten neuropsychiatrischen Erkrankungen mit kognitiven und affektiven Einschränkungen machen regelmäßig Erfahrungen struktureller Diskriminierung

Patientinnen und Patienten müssen sich ständig erklären und rechtfertigen

Gleichzeitig haben sie krankheitsbedingt nicht die nötigen Fähigkeiten und Ressourcen

Politische Forderungen zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Post-Covid-Symptome

- **Die Zuwendungsmedizin muss an Bedeutung gewinnen**
 - Gespräche und Zuwendung in Diagnostik und Therapie dürfen nicht weiter Rationalisierungs- und Sparmaßnahmen zum Opfer fallen
 - Dies gilt ganz besonders bei Patienten mit sog. Werkzeugstörungen und Dyskognition sowie für Patienten mit affektiven Störungen
 - Priorisierung der Zuwendungsmedizin vor Bürokratie, Richtlinien, Regelwerken und Überregulation
 - Abbau von Bürokratie muss ernst gemeint sein - es geht um viel Zeit, die uns in der Patientenversorgung fehlt
- **Frühzeitige Diagnostik- und Therapieangebote zur Vermeidung von Fehlallokationen, dysfunktionaler Krankheitsverarbeitung und Aggregationen**
 - frühzeitige interdisziplinäre Diagnostik
 - frühzeitige, komplextherapeutische Angebote
- **Systematische Erfassung von struktureller Diskrimination**