



asim | Versicherungsmedizin

COVID-19 – Die neurologisch-neuropsychologische Perspektive

Dr. med. Nicole Naumann
Fachärztin für Neurologie
Zertifizierte Gutachterin SIM
MAS Versicherungsmedizin
Vertrauensärztin SGV
SGSS Schmerzspezialistin

Dr. phil. Andrea Plohmann
Fachpsychologin für Neuropsychologie FSP
Fachpsychologin für Psychotherapie FSP
Zertifizierte neuropsychologische Gutachterin SIM



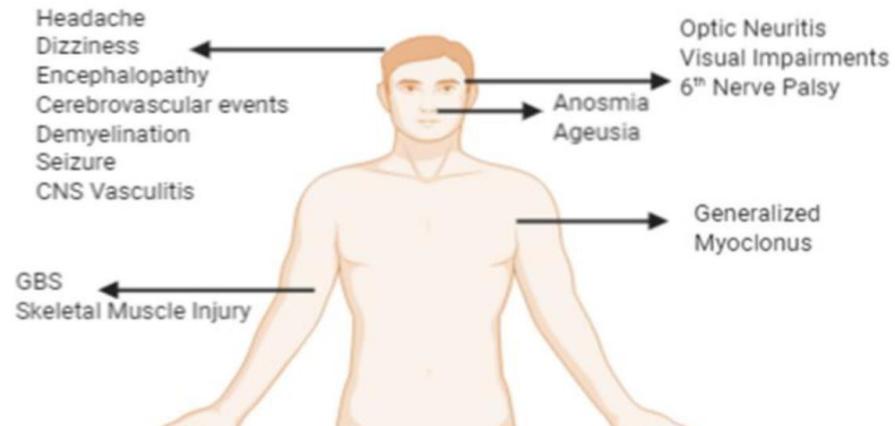
Inhalt

- Neurologische Symptome in der Übersicht
- Neurologische Erkrankungen und COVID-19:
 - Krankheitsmechanismen: Infektion und Inflammation
 - Erkrankungen mit Affektion des peripheren Nervensystems bei COVID-19
 - Muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen bei COVID-19
 - Erkrankungen mit Affektion des zentralen Nervensystems bei COVID-19
- Fatigue und COVID-19

Neurologische Symptome in der Übersicht

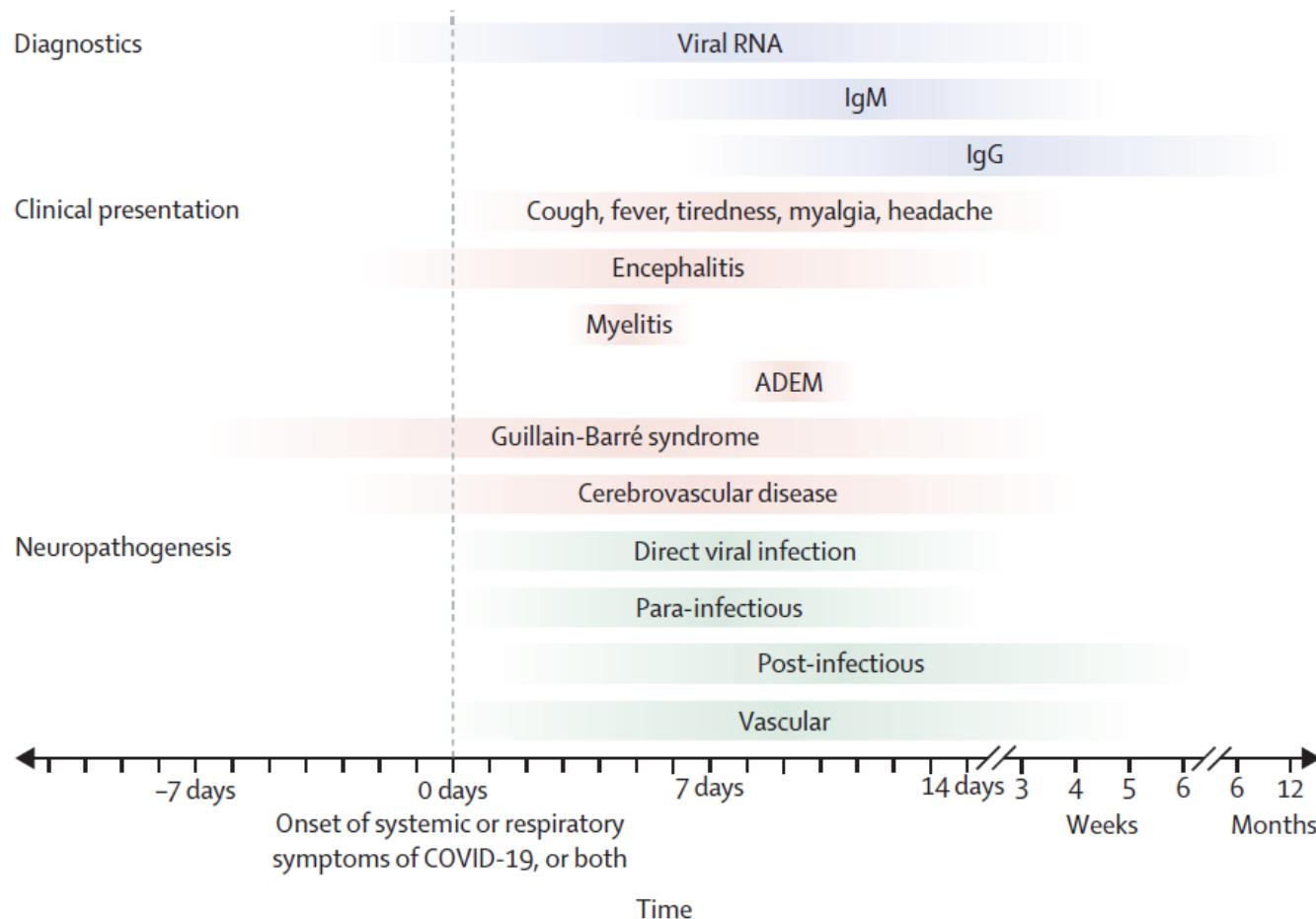
- neurologische Symptome

- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Schwindel
- Veränderungen des Geruchs-/Geschmackssinnes
- fokal-neurologische Defizite/Störungen, assoziiert mit einer neurologischen Erkrankung bei COVID-19 Patienten:
 - Erkrankungen mit Affektion des peripheren Nervensystems (PNS)
 - Erkrankungen mit Affektion des zentralen Nervensystems (ZNS)



1. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(24):759. Epub 2020 Jun 19.
2. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(1):3. Epub 2020 May 5.
3. Sharifian-Dorche M, Huot PH, Osherov M et al. Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 417 (2020): 117085.

Symptommanifestation im Verlauf von COVID-19



Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.

Neurologische Symptome in der Übersicht

- Evidenz von SARS (severe acute respiratory syndrome) 2002-2003 und MERS (Middle East respiratory syndrome) 2012:
 - Prävalenz von ZNS-Erkrankungen bei SARS 0.04% und bei MERS bei 0.20%
 - Prävalenz von Erkrankungen des peripheren Nervensystems bei SARS bei 0.05% und bei MERS bei 16%
- *geschätzte* Prävalenz bei COVID-19 (weltweit, bei 4.8 Mio COVID-19 Fällen), exkl. Stroke-assoziierte COVID-19 Fälle:
 - Prävalenz von ZNS-Erkrankungen bei 1805-9671 Fälle
 - Prävalenz von Erkrankungen des peripheren Nervensystems bei 2407-7737 Fälle

1. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953–66.
2. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 301–06.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783.

Neurological Complications Reported During and After SARS-CoV-1 Infection.

No.	Neurological Symptom	Ref. No.	No. of patients	Mean Age of the patients (Range)	Notes
Symptoms related to CNS					
1	Ischemic stroke	[21]	5 Patients 3F 2M	57.6(39–68)	Large artery ischemic stroke especially in critically ill patients.
2	Headache	[22]	F	62	
3	Seizure	[23]	F	32	CSF positive for SARS-CoV-1
4	Encephalitis	[24]	M	39	Autopsy tissue from the patient revealed neuronal necrosis, glial cell hyperplasia, and infiltration of monocytes and T cells.
Symptoms related to peripheral nervous system (PNS)					
5	Guillain-Barré syndrome (GBS)	[25]	3F	47(42–51)	Both acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) and acute motor axonal neuropathy (AMAN)
6	Critical illness polyneuropathy Smell impairment	[26] [27]	F	51	
Symptoms related Skeletal Muscle injury					
7	Myopathy	[28] [25],	5 M	54.8(31–81)	Leung TW et al. [28] study was a post-mortem study, steroid-induced myopathy suggested for these patients.(4 cases)

Neurological Complications Reported During and After MERS-CoV Infection.

No.	Neurological Symptom	Ref.	No. of patients	Mean Age of the patients (Range)	Notes
Symptoms related to CNS					
1	Ischemic stroke	[33]	2M	65.6(57–74)	
2	Intracranial hemorrhage (ICH)	[34], [35]	2F	38(34–42)	ICH in one of the patients was related to DIC and thrombocytopenia but the other patient had normal coagulation at the time of ICH.
3	Headache	[32]	9 (12.9%)	NR	
4	Seizure	[32]	6(8.6%)	NR	
5	Confusion	[32]	18 (25.7)	NR	
6	Encephalitis	[33]	M	45	CSF: Not significant
7	Bickerstaff's encephalitis overlapping with GBS	[36]	M	55	
Symptoms related to Peripheral nervous system (PNS)					
8	Guillain-Barré syndrome (GBS)	[34], [36]	4 patients 2M 2F	38.7(28–46)	

Krankheitsmechanismen: Infektion und Inflammation

- Manifestation einer COVID-19-assoziierten neurologischen Erkrankungen durch:
 - einen direkten Viruseffekt, postinfektiöse oder parainfektiöse immunvermittelte Mechanismen oder als Folge der systemischen Erkrankung
- ZNS-Infektion via 2 mögliche Pfade:
 - «transsynaptisch» via Lamina cribrosa des Os ethmoidale und Bulbus olfactorius (retrograder axonaler Transport):
 - im Mausmodell führt Injektion von Coronavirus OC43 zum ZNS-Eintritt via Riechbahn
 - «systemisch/hämatogen» durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke:
 - durch Bindung an den ACE2-Rezeptor am Endothel der Kapillaren im ZNS

1. Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020; 11: 995-998.
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020; 92: 552-555.

Krankheitsmechanismen: Infektion und Inflammation

- mögliche ZNS-Inflammation durch:
 - sekundäre Immunantwort:
 - autoptischer Nachweis einer erhöhten Expression von Zytokinen, Chemokinen, MIG oder CXCL9 sowie Infiltrate von Monozyten, Makrophagen und T-Zellen bei Patienten mit Encephalopathie
 - einzelne Fälle mit Erstmanifestation einer ADEM und einer akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Encephalopathie ohne Virusnachweis im Liquor

1. Xu J, Zhong S, Liu J et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. Clin Infect Dis 2005; 41: 1089-96.
2. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, Schibler M, Grosgeurin O, Pugin J, Lalive PH. COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids. Neurology. 2020;95(12):543. Epub 2020 Jul 17.
3. Delamarre L, Gollion C, Grouteau G et al. COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(9):1004. Epub 2020 Jul 10.
4. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Ann Neurol. 2020;88(1):1.
5. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. Acta Neuropathol. 2020;140(1):1. Epub 2020 May 24.

Erkrankungen mit Affektion des peripheren Nervensystems bei COVID-19

PNS Complications Reported During and After SARS-CoV-2 Infection.

No.	Neurological Symptom	Ref. No.	No. of patients	Mean Age of the patients(Range)	Notes
Cranial Nerve abnormalities					
1	Impaired Eye movement	[57], [58], [194], [215]	12	NR in all articles.	Pascual-Goñi E et al. [194], reported a 36 Y/O F and bilateral sixth nerve palsy with impression of Wernicke encephalopathy.
4 Articles					
2	Trigeminal neuropathy	[57], [216]	9	NR in all articles.	Dinkin M et al. [215], reported a 36 Y/O M and third nerve palsy and impression of Miller-Fisher syndrome.
2 Articles					
3	Facial nerve palsy	[58], [217]	4	NR in all articles.	
2 Articles					
4	Auditory Impairment	[62] [57]	5	NR in all articles.	
2 Articles					
5	Glossopharyngeal neuralgia	[57]	9	NR	
1 Article					
GBS and other Neuropathies					
6	GBS and GBS variants	[60], [63], [101], [191], [215], [218], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228], [229], [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236], [237], [238], [239], [240] [241] [242], [243], [244] [245] [246], [247], [248]	52	NR in all articles.	Su XW et al [226], reoorted a patient GBS with dysautonomia.
36 Articles					
Sharifian-Dorche M, Huot PH, Osherov M et al. Neuroloccgical complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 417 (2020): 117085.					
Juliao Caamaño DS et al. [230], reported a patient with Facial diplegia an Atypical Variant of GBS					
Pfefferkorn T, et al. [247] reported a 51 Y/O M acute polyradiculoneuritis.					

Guillan-Barré-Syndrom (GBS)

- akute autoimmun vermittelte Polyneuropathie mit verschiedenen Varianten
- Liquor: zytoalbuminäre Dissoziation
- am häufigsten monophasischer Verlauf mit von distal aufsteigenden Lähmungen mit zeitlicher Latenz **nach vorangegangenem Infekt (postinfektiös)** mit:
 - *Campylobacter jejuni* (Rees JH et al. 1995)
 - CMV und EBV (Jacobs BC et al. 1998)
 - HIV (Brannaghan TH 3th et al. 2003)
 - Zika Virus

Guillan-Barré-Syndrom (GBS)

- Ursache: kreuzreagierende Antikörper gegen zelluläre Bestandteile (Myelin, Axon) des peripheren Nervensystems («molecular mimicry»):
 - nach *Campylobacter jejuni* Infekt (Ogawara K et al. 2000, Jacobs BC et al. 1997): Antikörper gegen Ganglioside: GM1, GD1a (AMAN, AMSAN), GalNac-GD1a, GD1b, GQ1b (MFS)
 - Lipopolysaccharide Oberfläche *C. jejuni*: Modulation der Gangliosid-Expression (Koga M et al. 2005)
- selten Erstmanifestation nach Immunisierung, Operationen, Traumata, Knochenmarktransplantation (Ropper AH et al. 1991, Rudant J et al 2018)

GBS - Varianten

- Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)
- Acute motor axonal neuropathy (AMAN)
- Acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN)
- Miller Fisher syndrome (MFS)
- Bickerstaff encephalitis
- Pharyngeal-cervical-brachial weakness
- Acute pandysautonomia
- Facial diplegia and distal limb paresthesia
- Acute bulbar palsy with areflexia, ophthalmoplegia, ataxia, and facial palsy
- Sixth nerve palsy and distal paresthesia

Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease

More to come with myositis in the offing

Marinos C. Dalakas, MD

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e781. doi:10.1212/NXI.0000000000000781

Correspondence

Dr. Dalakas

marinos.dalakas@jefferson.edu

Abstract

Objective

To present the COVID-19-associated GBS, the prototypic viral-triggered autoimmune disease, in the context of other emerging COVID-19-triggered autoimmunities, and discuss potential concerns with ongoing neuroimmunotherapies.

Methods

Eleven GBS cases in four key COVID-19 hotspots are discussed regarding presenting symptoms, response to therapies and cross-reactivity of COVID spike proteins with nerve glycolipids. Emerging cases of COVID-19-triggered autoimmune necrotizing myositis (NAM) and encephalopathies are also reviewed in the context of viral invasion, autoimmunity and ongoing immunotherapies.

Results

Collective data indicate that in this pandemic any patient presenting with an acute paralytic disease-like GBS, encephalomyelitis or myositis—even without systemic symptoms, may represent the first manifestation of COVID-19. Anosmia, ageusia, other cranial neuropathies and lymphocytopenia are red flags enhancing early diagnostic suspicion. In Miller-Fisher Syndrome, ganglioside antibodies against GD1b, instead of QG1b, were found; because the COVID-19 spike protein also binds to sialic acid-containing glycoproteins for cell-entry and anti-GD1b antibodies typically cause ataxic neuropathy, cross-reactivity between COVID-19-bearing gangliosides and peripheral nerve glycolipids was addressed. Elevated Creatine Kinase (>10,000) is reported in 10% of COVID-19-infected patients; two such patients presented with painful muscle weakness responding to IVIg indicating that COVID-19-triggered NAM is an overlooked entity. Cases of acute necrotizing brainstem encephalitis, cranial neuropathies with leptomeningeal enhancement, and tumefactive postgadolinium-enhanced demyelinating lesions are now emerging with the need to explore neuroinvasion and autoimmunity. Concerns for modifications—if any—of chronic immunotherapies with steroids, mycophenolate, azathioprine, IVIg, and anti-B-cell agents were addressed; the role of complement in innate immunity to viral responses and anti-complement therapeutics (i.e. eculizumab) were reviewed.

MORE ONLINE

COVID-19 Resources

For the latest articles, invited commentaries, and blogs from physicians around the world

NPub.org/COVID19

GBS bei COVID-19

- klinisch keine namhaften Unterschiede zum durch andere infektiöse Erkrankungen ausgelösten GBS und seinen bekannten Varianten
- LP: Daten von 16 Fällen: zytoalbuminäre Dissoziation in 11 Fällen, kein Nachweis von SARS-CoV2 im Liquor
- Erstmanifestation des GBS variiert in Bezug auf den Zeitpunkt der COVID-19 Diagnose (para-/postinfektiös)
- auslösende Mechanismen: molecular mimicry, Makrophagen-Aktivierungssyndrom, «Zytokinsturm» bei SARS-CoV 2

1. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurologic manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. Acta Neurologica Scand. 2020; 00: 1-9.
2. Candessanche JP et al. COVID-19 may induce GBS. Rev Neurol 2020; 176: 516-18.
3. Toscano G et al. GBS associated with SARS-VoV2. N Engl J Med 2020; DOI:10.1056/NEJMc2009191.
4. Padromi M et al. GBS following COVID-19:new infection, old complication? J Neurol 2020. doi.org.10.1007/s00415-020-09849-6.
5. Coen M et al. GBS as a complication of SARS CoV2 infection. Brain Behav immune 2020: doi.org.10.1016/j.bbi.2020.04.074.

Muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen bei COVID-19

Muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen bei COVID-19

Complications related to Skeletal Muscles and Neuromuscular Junction (NMJ) Reported During and After SARS-CoV-2 Infection.

No.	Neurological Symptom	Ref. No.	No. of patients	Mean Age of the patients (Range)	Notes
Symptoms related to Skeletal Muscles and Neuromuscular Junction (NMJ)					
1	Skeletal muscles injury and Rhabdomyolysis	[39], [58], [60]	38	NR in all articles.	
2	Myopathy	[60], [250], [251]	28	NR in all articles.	
3	Myositis	[252]	1	58 Y/O F	58 Y/O F with muscle biopsy suggestive of Myositis.
4	Myasthenic crisis	[253]	1	56 Y/O F	With history of myasthenia gravis
5	Neuroleptic Malignant Syndrome	[254]	1	Middle age man	In patient with past medical history of psychiatric disorders.

- Myalgien (44-70%)
- CK-Ämie (bis zu 33%)
- «skeletal muscle injury» (Myalgie und CK-Ämie) (bis zu 23%)

1. Sharifian-Dorche M, Huot PH, Osherov M et al. Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 417 (2020): 117085.
2. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology 2020; 94:959–969.
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77:683–690

Muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungen bei COVID-19

- «skeletal muscle injury» (Myalgien und CK-Ämie) in 10% hospitalisierter COVID-19 Patienten (N = 241) in Wuhan (Mao L et al. 2020)
- Autoimmun vermittelte Myopathien (nekrotisierende autoimmune Myositis):
 - Case report (Suwanwongse K et al. 2020):
 - 88 J. Mann mit proximaler Muskelschwäche, CK 13.581 U/l, COVID-19-Symptome, behandelt mit Hydroxychloroquin, Besserung im Verlauf
 - Case report (Jin M et al. 2020):
 - 60 J. Mann mit Muskelschwäche, CK 11.842 U/l, COVID-19-Pneumonie, behandelt mit IVIg, Besserung im Verlauf

1. Suwanwongse K et al. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. Cureus 2020; 12: e7561
2. Jin M et al. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. Emerg Infect Dis 2020; 26.

Critical illness Neuro-/Myopathie

- Risikofaktoren: schwere Ventilationsstörung mit Langzeitbeatmung, Hypoxie und Sepsis, Hyperglykämie, Steroide und neuromuskulärer Block
- mögliche Ursache: systemic inflammatory responds syndrome (SIRS): Release von Zytokinen und freien Radikalen → Mikrozirkulationsstörungen

1. Sharifian-Dorche M, Huot PH, Osherov M et al. Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 417 (2020): 117085.
2. Zhou WUL et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural regen Res* 2014; 9: 101-110.
3. Tankisi H et al. Critical illness myopathy as a consequence of COVID-19 infection. *Clin Neurophysiol*. 131 (8) (2020 Jun 12) 1931-1932.

- Fallserie Critical illness (Neuro-)/Myopathie bei COVID-19 Pat. (Madia F et al. 2020):
 - 6 Patienten im Alter 51-72 J, intubiert und beatmet
 - Vorerkrankungen: 2 Pat. mit D.m., 1 Pat. mit art. Hypertonie und 1 Pat. mit Myelofibrose
 - Zeitintervall: EM COVID-19 Symptome bis Intubation: 6 bis 14 Tage
 - Zeitintervall: Intubation bis ENMG: 6 bis 14 Tage
 - alle Pat. mit Hydroxychloroquin behandelt
 - klinisch: schlaffe Tetraparese
 - EMG: myopathisches Muster, Labor: CK normal bis leicht erhöht (1247 U/I), CRP, D-Dimere und IL-6 erhöht
 - 1 Pat. verstorben, 5 Pat. mit sukzessiver Erholung innerhalb von 20 Tagen: 4/5 konnten ohne Hilfe sitzen, 1/5 konnte ohne Hilfe stehen

1. Sharifian-Dorche M, Huot PH, Osherov M et al. Neurological complications of coronavirus infection: a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 417 (2020): 117085.
2. Madia F et al. Acute myopathic quadriplegia in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Neurology*. (2020 Jun 29) 10.

Erkrankungen mit Affektion des zentralen Nervensystems bei COVID-19

Cerebrovaskuläre Erkrankungen bei COVID-19

- Inzidenz zerebraler Ischämien bei hospitalisierten COVID-19 Pat. variiert (je nach Studienpopulation): 0.4 bis 2.7 % und von zerebralen Blutungsereignissen 0.2 bis 0.9%
- Risiko, ein cerebrovaskuläres Ereignis bei COVID-19 zu erleiden, abhängig von der Schwere des Verlaufs (Mao L et al. 2020):
 - schwere Verläufe mit Intensivpflichtigkeit (58.9% der Fälle):
 - Pat. waren älter, hatten mehr Vorerkrankungen, v.a. arterielle Hypertonie, und weniger typische COVID-19 Symptome (Husten, Fieber)
 - cerebrovaskuläres Ereignis in 5.7% bei Pat. mit schwerem Verlauf von COVID-19 (vs 0.8% bei Pat. ohne schweren Verlauf)

1. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhrim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. Epub 2020 Apr 28.
2. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-MartínÓ, Barrena C, Molina-Nuevo JD, García-García J, Lozano-Setién E, Alcahit-Rodriguez C, Martínez-MartínÁ, Sánchez-López A, Segura T. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 2020;143(10):3089.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683.

Cerebrovaskuläre Erkrankungen bei COVID-19

- Auswirkungen der Pandemie -

- Rückgang der Notfallkonsultationen/stationären Einweisungen während der 1. Welle:
 - Stroke Register China (280 Institutionen): Rückgang Zuweisungen um 40% und Rückgang Thrombolysen um 25%
 - Stroke Center in Barcelona: Rückgang Zuweisungen um 18%
 - potenzielle Ursachen: Angst vor Infektion im Spital, reduzierte Kontakte zu Angehörigen mit konsekutiv reduzierter Symptomdetektion, erhöhte Mortalität, Fehldeutung der Symptome durch medizinisches Personal

1. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15(4):361. Epub 2020 Apr 29.
2. Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, Albers GW. Collateral Effect of Covid-19 on Stroke Evaluation in the United States. *N Engl J Med.* 2020;383(4):400. Epub 2020 May 8.
3. Zhao J, Li H, Kung D, Fisher M, Shen Y, Liu R. Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions. *Stroke.* 2020;51(7):1996. Epub 2020 May 20.
4. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, RenúA, Llull L, Obach V, Amaro S, Urra X, Torres F, Jiménez-Fàbrega FX, ChamorroÁ. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke.* 2020;51(7):1991. Epub 2020 May 22.

Stroke Ursachen bei COVID-19

- Stroke-Ursachen bei COVID-19: Vergleichbar mit den bereits bekannten Ursachen (?):
 - Fallserie mit 5 Patienten mit protrahierter Bewusstseinsstörung nach Beatmung. Bildgebend Nachweis einer pathologischen KM-Aufnahme der Gefässwände der Arterien der Schädelbasis: V.a. Vaskulitis. Besserung des Bewusstseins nach Methylprednisolongabe
 - Case report 65-J. Mann mit CNS-Vaskulitis-like pattern in der zerebralen Bildgebung
 - histopathologische Untersuchungen konnten bislang keine gesicherten Fälle einer zerebralen Vaskulitis bei COVID-19 als Stroke-Ursache bestätigen (Hernández-Fernández F et al 2020)

1. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, Michel D, Hacein-Bey L, Pruvo JP, Outteryck O, Constans JM. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41(8):1384. Epub 2020 Jun 18. .
2. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-MartínÓ, Barrena C, Molina-Nuevo JD, García-García J, Lozano-Setién E, Alcahut-Rodriguez C, Martínez-MartínÁ, Sánchez-López A, Segura T. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Brain. 2020;143(10):3089.

Stroke Ursachen bei COVID-19

- Infektion als Risikofaktor (?):
 - Retrospektive Kohortenstudie (Merkler AE et al. 2020) mit N = 1916 COVID-19 und N = 1486 Influenza Pat. zeigte höhere Stroke Inzidenz bei COVID-19 (1.6 vs 0.2%)
 - möglicherweise ausgelöst durch Folgen der Immunantwort und Hyperkoagulabilität
- Hyperkoagulabilität und Thrombose:
 - erhöhtes D-Dimer in den ersten Wochen von COVID-19 (Zhou F et al. 2020):
 - 191 hospitalisierte Pat. mit COVID-19 (Wuhan): 137 genesen, 54 verstorben, 48% mit mind. 1 Komorbidität
 - Risiko zu versterben assoziiert mit höherem Lebensalter und höherem D-Dimer > 0.1 µg/ml

1. Merkler AE et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. JAMA Neurol. 2020.
2. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054. Epub 2020 Mar 11.

- Thrombosen: erhöhte Thromboseneigung mit Berichten über teilw. ausgedehnte Thrombosen Aorta, Carotiden, A.basilaris, erhöhte Rate an Reokklusionen nach mechanischer Thrombektomie (Escalard S et al. 2020) bei COVID-19
- Kardioembolien:
 - Kardiale Dysfunktion bei COVID-10 (SARS-CoV2 Myokarditis, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt) kann kardiale Embolien auslösen
- ECMO- Behandlung kann zu einem erhöhten Risiko für eine intrazerebrale Blutung führen

1. Escalard S, Maier B, Redjem H, Delvoye F, Hébert S, Smajda S, Ciccio G, Desilles JP, Mazighi M, Blanc R, Piotin M. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke*. 2020;51(8):2540. Epub 2020 May 29.
2. Zahid MJ, Baig A, Galvez-Jimenez N, Martinez N. Hemorrhagic stroke in setting of severe COVID-19 infection requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105016. Epub 2020 Jun 6.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783.

Vorschlag (Ellul MA et al, Lancet, 2020): Kausalzusammenhang Stroke associated with SARS-CoV-2 infection

- ***Probable association***

Either SARS-CoV-2 detected in CSF or other sample, or evidence of SARS-CoV-2-specific antibody in serum indicating acute infection; **and no other known traditional cardiovascular risk factors**

- ***Possible association***

Either SARS-CoV-2 detected in CSF or other sample, or evidence of SARS-CoV-2-specific antibody indicating acute infection; **and other traditional cardiovascular risk factors**

Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.

Langzeitprognose nach Stroke bei COVID-19

- Schwere von Stroke/Behinderung scheint bei gleichzeitiger COVID-19 Erkrankung höher zu sein:
 - N = 32 Pat. mit bildgebend gesichertem stroke, Alter median 62.5 J (52 – 69), 71% Männer (Yaghi S et al. 2020)
 - höherer NIHSS und D-Dimer Titer bei Eintritt und höhere Mortalität vgl. mit aktuellen Zahlen von Stroke Pat. ohne COVID-19
 - Strokeursache wurde bei COVID-19 Pat. häufiger mit «kryptogen» angegeben
 - N = 174 Pat., Alter median 71.2 J., 37.9% Frauen (Ntaios G et al. 2020)
 - höherer NIHSS und höhere Folgebehinderung sowie Mortalität vgl. mit Kontrollgruppe ohne COVID-19

1. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, Trivedi T, Lillemoe K, Alam S, Sanger M, Kim S, Scher E, Dehkarghani S, Wachs M, Tanweer O, Volpicelli F, Bosworth B, Lord A, Frontera J. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002. Epub 2020 May 20.
2. Ntaios G et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020;51(9):e254. Epub 2020 Jul 9.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen bei COVID-19

• Isolierte Myelitis (?)

Myelitis

Zhao et al; ⁴² one case, China	Man aged 66 years admitted with fever, dyspnoea, and asthma; 5 days after respiratory symptom onset, developed acute flaccid paralysis of lower limbs, urinary and faecal incontinence, and a sensory level at T10	RT-PCR was positive in nasopharyngeal swab	Blood: negative for EBV, influenza A, influenza B, adenovirus, coxsackievirus, parainfluenza virus, CMV, and RSV on serum IgM testing; negative for <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , and tuberculosis	Lymphopenia (0.55×10^9 cells per L) and raised CRP (277 mg/L) and procalcitonin (4-33 ng/mL); slightly raised alanine aminotransferase (56 U/L) and aspartate aminotransferase (50 U/L); chest CT: bilateral patchy changes	Brain CT: lacunar infarcts; spinal imaging not done	On admission, deteriorated rapidly and admitted to ICU; treated with moxifloxacin, oseltamivir, lopinavir-ritonavir, ganciclovir, and meropenem, followed by dexamethasone and intravenous immunoglobulin for neurological symptoms; required oxygen; slight improvement in power in upper and lower limbs following treatment, but still unable to walk; discharged and transferred for rehabilitation
----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

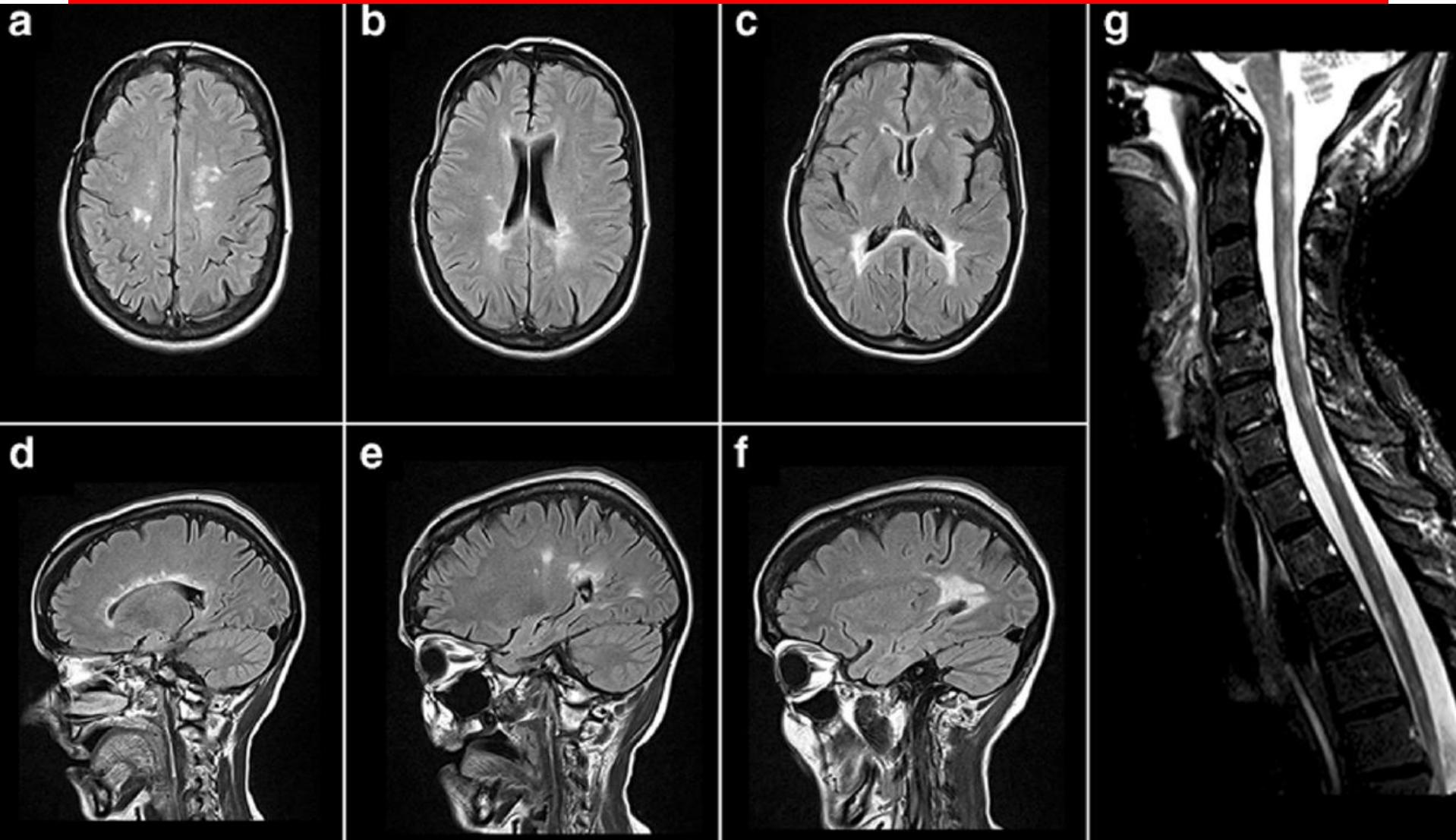
• ADEM (akute disseminierte Encephalomyelitis):

- wenige Einzelfallberichte bei COVID-19 mit passenden klinischen und bildgebenden Befunden

1. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; published online May 4.
2. Zhang T, Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *medRxiv* 2020.

Acute disseminated encephalomyelitis						
Zanin et al; ⁴⁰ one case, Italy	Woman aged 54 years presented with agitation, decreased consciousness, and seizures following several days of anosmia and ageusia	RT-PCR was positive in respiratory sample	Blood: cultures were negative; urine: cultures were negative	Lymphopenia (0.3×10^9 cells per L) with mild elevation of inflammatory markers (CRP 41.3 mg/L, fibrinogen 520 mg/dL); chest x-ray: interstitial pneumonia	CSF: normal; brain and spine MRI: periventricular confluent white matter lesions and numerous high signal cord lesions from bulbomedullary junction to T6 level; no contrast enhancement	Treated with antiretrovirals and hydroxychloroquine; clinically deteriorated becoming hypoxic, requiring intubation and mechanical ventilation; treated with high dose dexamethasone; tracheostomy done on day 7; weaned off ventilator on day 15; discharged and transferred to rehabilitation without sensorimotor deficit about 1 month after admission
Zhang et al; ⁴¹ one case, USA	Woman in early 40s with a 9-day history of headache and myalgia presented with dysphagia, dysarthria, expressive dysphasia, and encephalopathy; left sided facial weakness, fever, and dyspnoea on admission	RT-PCR was positive; site not specified (presumed respiratory sample)	Negative influenza swab and negative rapid streptococcus test; CSF: negative; PCR test for HSV-1 and HSV-2, HHV-6, and VZV, and negative Cryptococcus test; bacterial cultures were negative	Mild leukocytosis with lymphopenia; chest x-ray: patchy consolidation in right lower lung	CSF: normal cell count, protein, and glucose; brain MRI: extensive areas of high signal in bilateral frontoparietal white matter, anterior temporal lobes, basal ganglia, external capsules, and thalamus; some foci showed diffusion-weighted imaging changes and corresponding apparent diffusion coefficient changes; brain and neck magnetic resonance angiography: normal; EEG: no evidence of seizures	Treated with hydroxychloroquine, ceftriaxone, and intravenous immunoglobulin; some improvement in dysphagia and dysarthria after 5 days

Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.

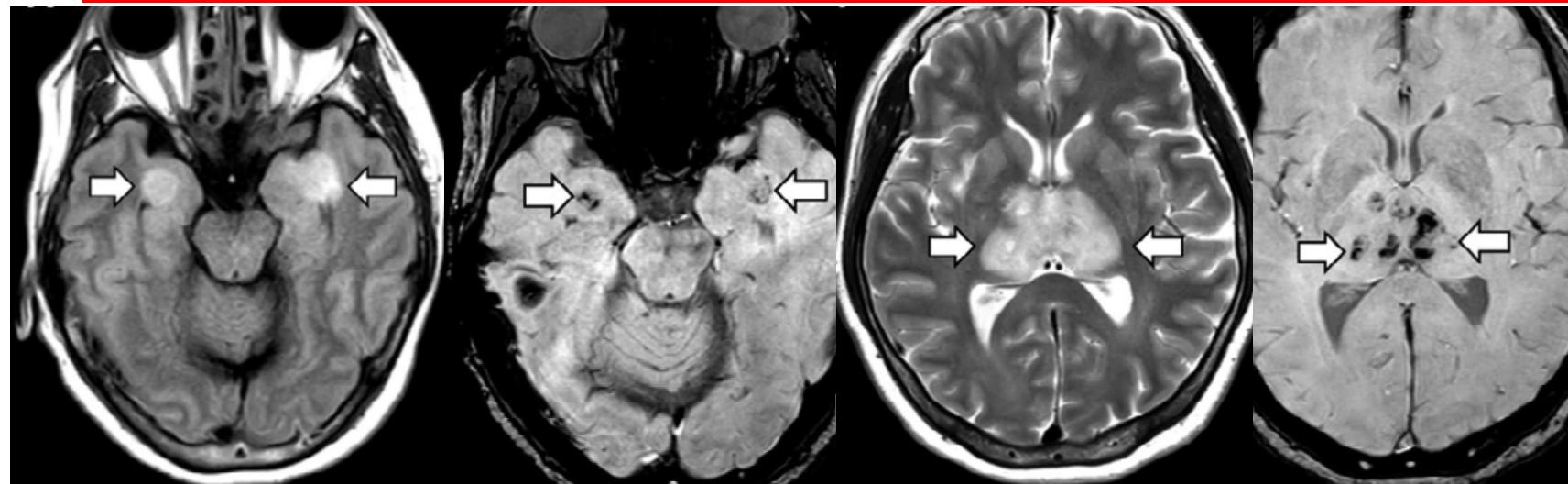


Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; published online May 4.

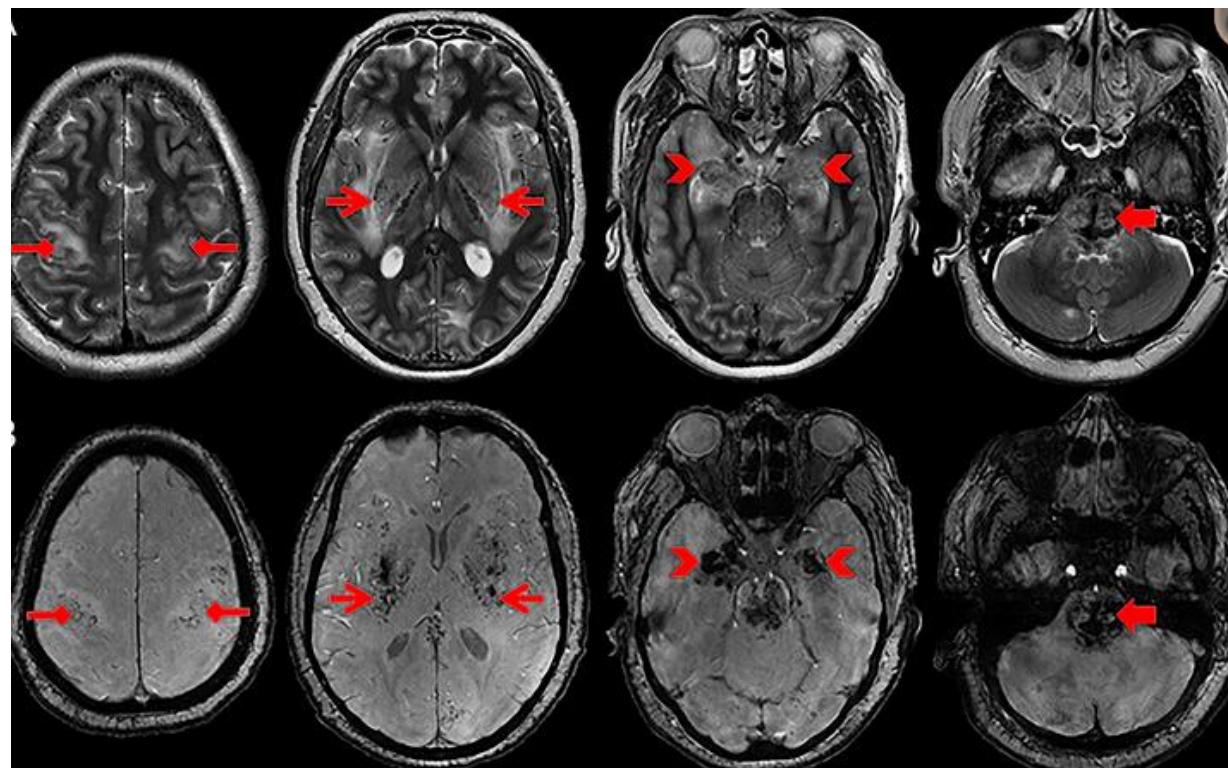
Entzündliche ZNS-Erkrankungen bei COVID-19

- Akute hämorrhagisch-nekrotisierende Encephalopathie:
 - Seltene postinfektiöse Komplikation bei Influenza und anderen Virusinfektion: autoimmun vermittelt als Folge des «Zytokinsturms»
 - bildgebend häufig symmetrische, multifokale Läsionen mit/ohne thalamischer Beteiligung; häufig involvierte Lokalisationen: Hirnstamm, Marklager und Zerebellum
 - auch bei COVID-19 Einzelfallberichte:
 - Frau (Ende 50 J.) mit Husten, Fieber, verändertem Mentalstatus, Liquor unauffällig (ohne Testung auf SARS-CoV2) (Poyjadi N et al. 2020)
 - 59-J. Frau mit aplastischer Anämie mit epileptischen Anfällen, Vigilanzstörung, Lymphopenie, ES 10 Tage nach COVID-19 Symptomen; Liquor unauffällig (incl. neg. SARS CoV2 PCR) (Dixon L et al. 2020)
 - Fallserie mit 5 Patienten (Patterson RW et al. 2020)

1. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120. doi:10.1148/radiol.2020201187.
2. Dixon L, Varley J, Gontsarov A, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurof Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e789. Published 2020 May 26. doi:10.1212/NXI.00000000000000789
3. Paterson RW et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104.



Poyjadi N et al. 2020



Dixon L et al. 2020

Vorschlag (Ellul MA et al, Lancet, 2020): Kausalzusammenhang

Acute disseminated encephalomyelitis associated with SARS-CoV-2 infection, Guillain-Barré syndrome, and other acute neuropathies associated with SARS-CoV-2 infection

- ***Probable association***

Neurological disease onset **within 6 weeks of acute infection**; and either SARS-CoV-2 RNA detected in any sample or antibody evidence of acute SARS-CoV-2 infection; **and no evidence of other commonly associated causes**

- ***Possible association***

Neurological disease onset **within 6 weeks of acute infection**; and either SARS-CoV-2 RNA detected in any sample or antibody evidence of acute SARS-CoV-2 infection; **and evidence of other commonly associated causes**

Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen bei COVID-19

- Meningoencephalitis:
 - Viral (SARS-CoV2):
 - 24-J. Mann mit Kopfschmerzen, Fieber, Fatigue, Tage später epileptische Anfälle, Vigilanzstörung, **Liquor**: Pleozytose, Nachweis von SARS CoV2 in der PCR, MRI Hyperintensität in T2/FLAIR im Temporallappen rechts (Moriguchi T et al. 2020)
 - 41-J. Frau mit epileptischen Anfälle, Vigilanzstörung, **Liquor**: Pleozytose, Nachweis von SARS CoV2 in der PCR
 - autoimmun vermittelt, ohne direkten Virusnachweis im Liquor

1. Moriguchi T et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55. Epub 2020 Apr 3.
2. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. Brain Behav Immun. 2020;87:149. Epub 2020 May 6.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen bei COVID-19

- Generalisierter Myoklonus:
 - Fallserie mit 3 Pat. (> 60 J.), die nach COVID-19 (postinfektiös) generalisierten Myoklonus entwickelt haben:
 - eher milder COVID-19 Verlauf
 - keine Hypoxie, keine metabolischen Störungen, kein Medikamenteneffekt
 - a.e. autoimmun vermittelt

Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, Santos-Fernández T, Folgueira-López MD, Gutiérrez-Gutiérrez J, Ayuso-García B, González de la Aleja J, Benito-León J. Generalized myoclonus in COVID-19. Neurology. 2020;95(6):e767. Epub 2020 May 21.

Vorschlag (Ellul MA et al, Lancet, 2020): Kausalzusammenhang SARS-CoV-2 meningitis, encephalitis, myelitis, or CNS vasculitis

- ***Confirmed***

SARS-CoV-2 detected in CSF or brain tissue or evidence of SARS-CoV-2-specific intrathecal antibody; **and** no other explanatory pathogen or cause found

- ***Probable***

SARS-CoV-2 detected in respiratory or other non-CNS sample or evidence of SARS-CoV-2-specific antibody in serum indicating acute infection; **and** no other explanatory pathogen or cause found

- ***Possible***

Patient meets suspected case definition of COVID-19 according to national or WHO guidance on the basis of clinical symptoms and epidemiological risk factors; (...) the new onset of at least one of cough, fever, muscle aches, loss of smell, or loss of taste; lymphopenia or raised D-dimer level; and radiological evidence of abnormalities consistent with infection or inflammation (eg, ground glass changes)

Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.

Langzeitfolgen bei COVID 19

- Retrospektive Befragung von 350 genesenen COVID-19 Patienten in den USA (Tenford MW et al. 2020):
 - hospitalisierte Pat. berichteten mehr über persistierende Dyspnoe (72% vs 32%, $p < 0.001$) und weniger über Geruchs-/Geschmacksveränderungen als ambulante Pat.
 - **39% der hospitalisierten Pat.** gaben einen ***return to baseline*** innerhalb der ersten 14 – 21 Tage nach Diagnose (vs 64% der ambulanten Pat.)
 - hospitalisierte Pat. durchschnittlich älter 54 J (36-68) ($p < 0.001$), ambulante Pat. 42 J (31-54)
 - hospitalisierte Pat. durchschnittlich mehr Vorerkrankungen median 2 VE ($p < 0.001$), ambulant median 1 VE

Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Prekker ME, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR, CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(26):841. Epub 2020 Jul 3.

Fatigue

- Untersuchung von 143 genesenen COVID-19 Patienten in Italien:
 - Altersdurchschnitt 56 J, 53% Frauen, Durchschnitts-BMI 26.3, 72.7% interstitielle Pneumonie, Hospitalisationsdauer 13.5 Tage (SD 9.7), **15% nicht-invasive Beatmung, 7% invasive Beatmung**
 - **13%** berichteten einen *return to baseline* innerhalb von 60 Tagen nach Diagnose

Persistent symptoms, No. (%)	
None	18 (12.6)
1 or 2	46 (32.2)
≥3	79 (55.2)
Worsened quality of life, No. (%) ^b	63 (44.1)

- häufigstes persistierendes Symptom: **Fatigue (53%)**, Dyspnoe (43%), Gelenkschmerzen (27%), thorakale Schmerzen (22%)

Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603.

Fatigue

- Untersuchung von 292 genesenen COVID-19 Patienten in den USA:
 - 65% berichteten einen ***return to baseline*** innerhalb von 14 bis 21 Tagen nach Diagnose:
 - Symptome, die länger als 21 Tage persistierten: Husten (43%) und **Fatigue (35%)**
 - verzögerte Rekonvaleszenz assoziiert mit höherem Lebensalter und Anzahl der Vorerkrankungen
 - 1 von 5 Patienten im Alter zwischen 18 und 34 Jahren, ohne Vorerkrankungen, wies 21 Tage nach Diagnose persistierende Symptome auf

Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020.