



Manifestationen im Zentralnervensystem nach COVID-19

Ameli Gerhard¹ · Harald Prüss^{1,2} · Christiana Franke¹

¹ Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Zahlreiche Erkrankungen des Zentralnervensystems sind insbesondere in der Post-akutphase nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) beschrieben. Diese umfassen neuroimmunologisch vermittelte Erkrankungen wie Enzephalopathien, Enzephalitiden, Myelitiden, ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis), ANHLE (akute nekrotisierende hämorrhagische Leukoencephalitis) und NMOSD (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen), aber auch andere wie PRES (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom), OMAS (Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom) sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen. Ein para- oder postinfektiöser Zusammenhang wird diskutiert, jedoch sind pathophysiologische Mechanismen bislang unbekannt. Ursächlich könnte eine virusgetriggerte Überaktivierung des Immunsystems mit Hyperinflammation und Zytokinsturm, aber möglicherweise auch die Bildung spezifischer Autoantikörper gegen Gewebe des Zentralnervensystems sein. Eine direkte Schädigung durch die Invasion von SARS-CoV-2 in das Gehirn oder das Rückenmark scheint keine relevante Rolle zu spielen. Eine exakte klinische Phänotypisierung und Einleitung von Zusatzdiagnostik, auch zum Ausschluss anderer Ursachen, ist empfohlen. Bislang existieren noch keine medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung von ZNS-Manifestationen beim Long-COVID („coronavirus disease“)-Syndrom. Erste Befunde zu Inflammation und Autoimmunität sind jedoch vielversprechend und könnten zu neuen Therapieansätzen führen.

Schlüsselwörter

Enzephalitis · Myelitis · Autoantikörper · Hyperinflammation · Immuntherapie

In diesem Beitrag

- **Syndrome und Symptome des ZNS nach COVID-19**
 Enzephalopathie · Enzephalitis und Myelitis · ADEM und ANHLE · Andere demyelinisierende Erkrankungen · Vaskuläre Erkrankungen · Andere ZNS-Syndrome
- **Pathomechanismen bei LCS und PCS**
 Para- und postinfektiöse Autoantikörperbildung · Hyperinflammation und Zytokinsturm · Gerinnungsstörung und Mikrozirkulationsstörungen
- **Zusammenfassung und Ausblick**

Hintergrund

Das Long-COVID („coronavirus disease“)-Syndrom (LCS) umfasst vielfältige Symptome, die sämtliche Organsysteme [43] betreffen können. Etwa 10–40% der an COVID-19 Erkrankten berichten, an residuellen oder neu aufgetretenen Beschwerden zu leiden [64]. Die häufig fehlende Kontrollgruppe in den bislang hierzu publizierten Daten birgt das Risiko der Überschätzung des LCS. Eine französische Querschnittsstudie konnte zeigen, dass auch Menschen, die keine nachgewiesene COVID-19-Erkrankung erlitten haben, in ähnlichem Maße von residuellen

Symptomen, vereinbar mit denen eines LCS, berichten [47].

Die Terminologie zur Bezeichnung und zeitlichen Abgrenzung des LCS ist im allgemeinen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch mitunter uneinheitlich. Nach den britischen, mittlerweile international verwendeten NICE (National Institute for Health and Care Excellence)-Guidelines [52] umfasst das LCS Symptome, die 4 Wochen nach der Akutinfektion fortbestehen. Das Post-COVID-19-Syndrom (PCS) beschreibt Beschwerden, die auch noch 12 Wochen nach der Akutinfektion vorhanden sind. Wir werden im vorliegenden Artikel dieser zeitlichen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

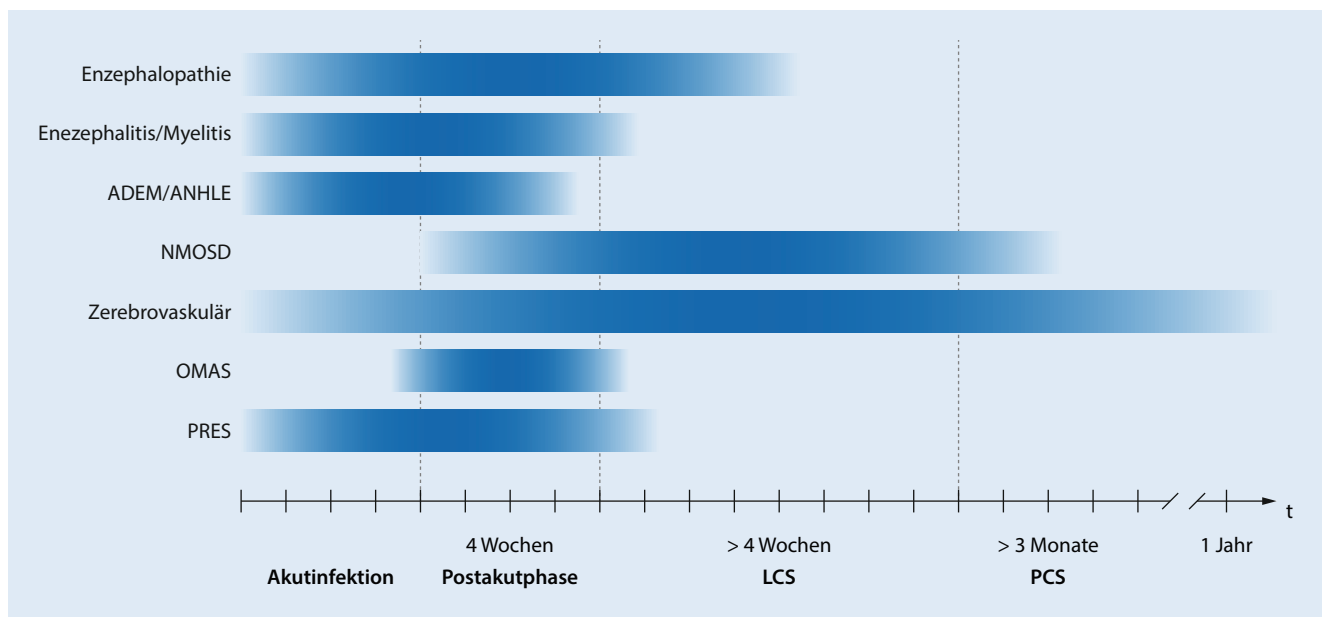


Abb. 1 ▲ Zeitlicher Verlauf von Manifestationen im Zentralnervensystem bei COVID-19 („coronavirus disease 2019“). ADEM akute disseminierte Enzephalomyelitis, ANHLE akute nekrotisierende hämorrhagische Leukoencephalitis, NMOSD Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, OMAS Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom, PRES posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, LCS Long-COVID-Syndrom, PCS Post-COVID-19-Syndrom

Abkürzungen

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
Ak	Antikörper
AMAN	Akuter motorische axonale Neuropathie
ANHLE	Akute nekrotisierende hämorrhagische Leukoencephalitis
Auto-Ak	Autoantikörper
EBV	Epstein-Barr-Virus
IVIGs	Intravenöse Immunglobuline
LCS	Long-COVID-Syndrom
NICE	National Institute for Health Care and Excellence
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OMAS	Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom
PCS	Post-COVID-19-Syndrom
PICS	Post intensive care syndrome
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SVT	Zerebrale Sinus- und Venenthrombosen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
ZNS	Zentrales Nervensystem

Definition folgen. Mit Postakutphase ist der Zeitraum bis 4 Wochen nach der Akutinfektion gemeint.

Die häufigsten neurologischen Manifestationen des LCS und PCS sind Fatigue und neurokognitive Störungen [11, 12, 60], die in weiteren Artikeln dieser Ausgabe von *Der Nervenarzt* diskutiert werden. Dieser Beitrag fokussiert sich auf andere berichtete Manifestationen im Zentralnervensystem (ZNS) des LCS und PCS.

Syndrome und Symptome des ZNS nach COVID-19

Syndrome des ZNS umfassen Enzephalopathien, entzündliche Erkrankungen wie Enzephalitis und Myelitis, zerebrovaskuläre Erkrankungen und andere, bislang unvollständig verstandene Syndrome. Die Symptome des ZNS reichen von diffusen Beschwerden wie Bewusstseinsstörungen und Kopfschmerzen zu (zentralen) fokalneurologischen Defiziten wie Paresen, Ataxie und Sehstörungen (■ Abb. 1).

Enzephalopathie

Als Enzephalopathie wird eine diffuse Funktionsstörung des Gehirns mit qualitativer und quantitativer Bewusstseins-

störung, aber auch fokalneurologischen Defiziten und/oder epileptischen Anfällen beschrieben. Sie ist als neuropsychiatrische Komplikation der akuten COVID-19-Erkrankung mittlerweile bekannt [32]. Es ist anzunehmen, dass die Ätiologie einer Enzephalopathie bei akut und schwer erkrankten COVID-19-Patient:innen multifaktoriell ist.

Parainfektöse Enzephalopathien traten im Mittel 13 Tage nach Beginn der Akutsymptomatik auf [71]. Dennoch gibt es auch einige Berichte über persistierende oder verspätet auftretende Enzephalopathien im Rahmen einer leichten COVID-19-Erkrankung: Jozuka und Kolleg:innen berichten z. B. über eine 55-jährige, zuvor gesunde Frau, die 15 Tage nach einer milden COVID-19-Erkrankung eine schwere und langanhaltende Enzephalopathie entwickelte. Im Liquor fanden sich erhöhte Zytokinwerte. Nach einer Kortisonstoßtherapie besserten sich die klinischen Symptome und die Zytokinwerte sanken [36]. Aus den USA wird von drei Patient:innen mit intensiv- und beatmungspflichtigem COVID-19-Verlauf berichtet, die eine schwere prolongierte Enzephalopathie zeigten. Bei allen drei führte ein probatorischer Therapieversuch mit 5 Zyklen Plasmapherese zu einer signifikanten Verbesserung der Klinik

Hier steht eine Anzeige.



und Normalisierung eines zuvor pathologischen Elektroenzephalogramms [66]. Eigene Untersuchungen von Patient:innen mit prolongierter Enzephalopathie und intensivmedizinischem COVID-19-Verlauf zeigten in 9 von 12 Fällen eine Besserung des klinischen Zustandes unter Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIGs) während der Postakutphase [31]. Diese Arbeiten stützen die Annahme, dass der COVID-19-Enzephalopathie ein immunvermittelter Mechanismus zugrunde liegt.

Enzephalitis und Myelitis

Im Unterschied zur Enzephalopathie findet sich bei der Enzephalitis ein entzündlich veränderter Liquor. Ätiologisch unterscheidet man direkt erregungsbedingte und autoimmunvermittelte Enzephalitiden. Bei letzteren gibt es sowohl paraneoplastische als auch parainfektöse, kreuzreaktive Autoantikörper (Auto-Ak), wobei hier die NMDAR(N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor)-Enzephalitis nach HSV(Herpes-simplex-Viren)-Infektion das bekannteste Beispiel ist [62]. Auch hier liegen bereits multiple Fallberichte vor, die über eine Enzephalitis oder Enzephalomyelitis als mögliche Komplikation der akuten SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) Infektion berichten. Als antineuronale Autoantikörper (Ak), die im Rahmen einer akuten COVID-19-Erkrankung auftreten, konnten NMDAR-, CASPR2(Contactin-assoziiertes Protein-2)-, MOG(Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)-, GAD(Glutamatdecarboxylase)- und GD1a(Gangliosid)-Ak identifiziert werden [55].

Da bei den parainfektösen Enzephalitiden eine para- bzw. postinfektöse Autoimmunreaktion angenommen wird, ist es nicht verwunderlich, dass diese auch in der Postakutphase von COVID-19 auftreten. Die erkrankten Patient:innen waren zwischen 20 und 81 Jahre alt, und die Symptomatik trat 2 bis 4 Wochen nach der Akutinfektion auf, meistens im Anschluss an einen milden Akutverlauf. In den meisten Fällen konnten keine etablierten antineuronalen Ak nachgewiesen werden [14, 22, 25, 26, 50, 56, 58, 68]. In drei Fällen wurden jedoch GAD- (im Serum, bei klinisch passender Zerebellitis und Rhombenzephalitis; [17, 33]) sowie GAD- in Kom-

bination mit NMDAR-Ak (im Liquor, bei limbischer Enzephalitis; [75]) nachgewiesen. Hervorzuheben sind auch zwei Fälle, in denen es während der Enzephalitis zu einem ausgeprägten Parkinsonismus kam und im Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) ein kortikaler Hypometabolismus festgestellt wurde [50]. Dies führt zu der Mutmaßung, dass die Post-COVID-19-Enzephalitis – ähnlich der Encephalitis lethargica nach der Spanischen Grippe – bei einer kleinen Subgruppe von Patient:innen zu postakut auftretenden Bewegungsstörungen als Komplikation einer COVID-19-Erkrankung führen kann [7, 28, 42].

Auch die transverse Myelitis kann durch virale Infektionen ausgelöst werden [38] und wurde ebenfalls in der Postakutphase von COVID-19 beschrieben [2], in einem Fall mit begleitender akuter motorischer axonaler Neuropathie (AMAN) und dem Nachweis von GD1b-Ak im Serum [45].

ADEM und ANHLE

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und die Variante akute nekrotisierende hämorrhagische Leukoencephalitis (ANHLE) wurden seit Beginn der Pandemie im Zusammenhang mit COVID-19 beschrieben. ADEM ist eine demyelinisierende, autoimmunvermittelte Erkrankung, die meist parainfektös und in seltenen Fällen postvaxinal auftritt. Sie betrifft vor allem Kinder und Jugendliche, kann aber auch bei Erwachsenen vorkommen [59].

» Alle ANHLE-Patient:innen hatten einen symptomatischen COVID-19-Akutverlauf

Es gibt mehrere Fallberichte über das Auftreten von ADEM und ANHLE in der Postakutphase von COVID-19-Erkrankungen, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Gelibter und Kolleg:innen haben die adulten Fallbeispiele kürzlich zusammengetragen [23]: Insgesamt gab es 20 Patient:innen mit ADEM und 23 mit ANHLE. Das Alter der Erkrankten lag zwischen 40 und 53 Jahren. Die Erkrankung trat im Zeitraum von 9 bis 20 Tagen nach der Akutinfektion und damit in der postinfektösen Phase auf. Im Liquor wurde SARS-CoV-2 in einem Fall, MOG-

und AQP4(Aquaporin-4)-Ak in keinem Fall nachgewiesen. Patient:innen mit ADEM hatten einen milden oder asymptomatischen COVID-19-Akutverlauf, wohingegen alle ANHLE-Patient:innen einen symptomatischen und 50% von ihnen einen schweren Verlauf mit intensivstationärem Aufenthalt erlitten hatten. Therapie und Outcome waren sehr unterschiedlich, insgesamt war das Outcome bei ANHLE-Patient:innen aber schlechter. Bei ADEM-Patient:innen konnte das Fehlen einer Enzephalopathie als positiver prognostischer Faktor identifiziert werden.

Die Prävalenz der gesichert im Zusammenhang mit COVID-19 aufgetretenen Fälle von ADEM und ANHLE ist insgesamt niedriger als vor der Pandemie [15, 23] und es konnten epidemiologische Unterschiede zwischen prä- und postpandemischen Fällen festgestellt werden [23, 44]. SARS-CoV-2 kann allerdings, ähnlich wie andere Viren, als infektiöser Trigger für ADEM und ANHLE fungieren und in der Postakutphase diese Erkrankungen als potenzielle Komplikationen auslösen.

Andere demyelinisierende Erkrankungen

Daten zum Auftreten einer Multiplen Sklerose im Anschluss an eine COVID-19-Erkrankung liegen aktuell nicht vor. SARS-CoV-2 könnte hier jedoch als viraler Trigger [58] ähnlich einer bei der Multiplen Sklerose pathophysiologisch diskutierten Epstein-Barr-Virus(EBV)-Reaktivierung bzw. EBV-Infektion fungieren [10].

Weiterhin gibt es Fallberichte über das Auftreten AQP4-seropositiver Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) nach COVID-19 [24, 34], in einem Fall mit einer vergleichsweise langen Latenz von 3 Monaten nach der Akutinfektion.

Vaskuläre Erkrankungen

Metaanalysen zeigen einen Zusammenhang der akuten COVID-19-Erkrankung mit dem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse, insbesondere ischämischer Schlaganfälle v. a. bei kritisch kranken Patient:innen und solchen mit vaskulären Risikofaktoren. Als Pathomechanismus scheint hier maßgeblich ein Zusammenspiel aus einem hy-

perinflammatorischem und hyperkoagulativem Zustand, getriggert durch die Virusinfektion, vorzuliegen [51, 74]. Intrazerebrale Blutungen treten sowohl als Komplikation intensivstationärer Therapieeskalation (z. B. bei therapeutischer Antikoagulation oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)) als auch im Rahmen der Akutinfektion selbst auf [40].

» Es besteht ein substanziiell erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und TIA

Gleiches gilt für das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse mit längerem Abstand zur COVID-19-Erkrankung: In einer großen Kohortenanalyse konnte gezeigt werden, dass bis zu einem Jahr nach einer COVID-19-Erkrankung ein substanziiell erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken (TIA) besteht – unabhängig von Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren der Patient:innen. Ein schwerer Akutverlauf war auch hier mit einem höheren Risiko verbunden [77].

In zwei Fallberichten über das Auftreten ischämischer Schlaganfälle als Manifestation eines LCS/PCS bei vergleichsweise jungen Patient:innen ohne Vorerkrankungen fanden sich erhöhte D-Dimere [6, 57]. Bei einer weiteren Patientin manifestierte sich ein CADASIL („cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy“-) Syndrom als potenzielle postinfektiöse Komplikation [65].

Zerebrale Sinus- und Venenthrombosen (SVT) sind eine seltene Komplikation von COVID-19 [5]. In 2 Fällen wurde über das Auftreten einer SVT in der Postakutphase berichtet (4 Tage bis 2 Wochen nach der Akutinfektion; [1, 67]).

Andere ZNS-Syndrome

Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom

Das Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom (OMAS) ist eine bislang unvollständig verstandene Erkrankung, welche sich durch das plötzliche Auftreten der namensgebenden Symptome auszeichnet, wobei nicht alle drei Symptome gleichzeitig vorliegen müssen. Es wird bei Erwachsenen meist durch paraneo-

plastische antineuronale Ak ausgelöst oder durch onkoneuronale Ak angezeigt [53]. Parainfektöse Ursachen sind weniger häufig, wurden aber auch bereits im Zusammenhang mit anderen Viruserkrankungen berichtet [39].

Im Zusammenhang mit COVID-19 gibt es mehrere Fallberichte über das Auftreten eines OMAS in der Postakutphase – die meisten Patient:innen entwickelten die Symptome etwa 2 Wochen (10 Tage bis 6 Wochen) nach der Akutinfektion [63]. Lediglich bei zwei Fällen trat ein OMAS in der Akutphase von COVID-19 auf [16]. Die meisten Patienten waren männlich, das Alter lag zwischen 39 und 83 Jahren. Blut- und Liquoruntersuchungen, inkl. onkoneuronaler Ak, waren in allen Fallberichten unauffällig. In den Fällen, in welchen eine kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde, konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. In einem Fall wurden GFAP („glial fibrillary acidic protein“-) Ak im Serum gefunden, welche 3 Monate nach der Erkrankung nicht mehr nachweisbar waren [4]. Die meisten Patient:innen erhielten immunsuppressive Therapien (hoch dosiertes Methylprednisolon, IVIGs und/oder Plasmapherese), teilweise in Kombination mit antikonvulsiver Medikation und erholten sich hierunter vollständig.

PRES

Das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES) ist ein pathophysiologisch noch unvollständig verstandenes klinisch-radiologisches Syndrom, das durch hypertensive Krisen oder zytotoxische Substanzen wie Zytostatika ausgelöst werden kann [3]. Als akute neurologische Manifestation von COVID-19 wurde es bereits beschrieben [37, 61].

Wir konnten zwei Fallberichte identifizieren, in denen ein PRES nach bereits überstandener schwerer COVID-19-Erkrankung auftrat. Zum einen wird von einer 61-jährigen Frau mit intensivpflichtigem Akutverlauf [49], zum anderen von einer 90-jährigen Frau mit nichtintensivpflichtiger COVID-19-Pneumonie berichtet [41]. Die Symptomatik entwickelte sich auch hier jeweils in der Postakutphase (3 bis 5 Wochen nach Beginn der Akuterkrankung). In beiden Fällen konnte unter antikonvulsiver

Therapie eine klinische und bildgebende Besserung erreicht werden.

Pathomechanismen bei LCS und PCS

Verschiedene Pathomechanismen bzw. ihr Zusammenspiel werden als Ursache des LCS und PCS diskutiert. Hierzu zählen insbesondere para- und postinfektöse Autoimmunmechanismen, hyperinflammatorische Prozesse, Koagulopathien und zerebrale Mikrozirkulationsstörungen [35]. Eine direkte ZNS-Schädigung durch das Virus selbst wird mittlerweile für nachrangig gehalten. Dafür spricht auch, dass nur in seltenen Fällen bei schwer und akut an COVID-19 erkrankten Patient:innen mit neurologischen Manifestationen SARS-CoV-2 mittels PCR („polymerase chain reaction“) im Liquor festgestellt werden konnte [27]. Eine fehlende intrathekale Anti-SARS-CoV-2-Ak-Synthese spricht zudem gegen eine persistierende ZNS-Infektion als Ursache für neuropsychiatrische Symptome im Rahmen des LCS/PCS [70].

» Im Hirnstamm zeigt sich ein besonders hohes Auftreten von Mikrogliaknötchen

In neuropathologischen Untersuchungen zeigen sich inflammatorische Veränderungen des Hirnstamms [46], aber auch im Bulbus olfactorius und entlang des Riechtraktes [48]. Dies wird als mögliche Eintrittspforte in das ZNS diskutiert. Allerdings bestehen bezüglich des Auftretens von Mikrogliaaktivierung Unterschiede zwischen Hirnstamm und Bulbus olfactorius. So zeigt sich im Hirnstamm ein besonders hohes Auftreten von Mikrogliaknötchen, hinweisend auf eine Neuroinflammation bedingt durch Einwanderung von T-Killerzellen und anderen Immunzellen [69].

Para- und postinfektöse Autoantikörperbildung

Das Phänomen der para- oder postinfektösen virusgetriggerten Auto-Ak-Bildung ist von anderen Viruserkrankungen wie der HSV-Enzephalitis bekannt [62]. Die Kreuzreaktivität antiviraler Ak mit körpereigenen Oberflächenstrukturen ist auch für ande-

re neurologische Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom bereits beschrieben [73]. Für einen solchen Mechanismus sprechen insbesondere der Zeitpunkt des Auftretens von Enzephalitiden, Myelitiden, ADEM und OMAS in der Postakutphase von COVID-19 sowie das gute Ansprechen auf immunsuppressive Therapie (Methylprednisolon, IVIGs oder Plasmapherese).

Dass Autoreaktivität bei COVID-19 eine wichtige Rolle spielt, konnte bereits mehrfach gezeigt werden [72]. Der häufig fehlende Nachweis bekannter, oft syndromspezifischer antineuronaler Ak in Liquor oder Serum macht diesen Mechanismus nicht unwahrscheinlicher, da etliche antineuronale Ak eine Rolle spielen dürften und noch nicht bekannt sind. Bei intensivpflichtigen Patient:innen mit neurologischen Manifestationen konnte während der Akutinfektion eine starke Ak-Bindung gegen neuronale Strukturen gezeigt werden [20]. Dies scheint zumindest für eine Subgruppe der Patient:innen mit primär kognitiven Defiziten im Rahmen eines PCS gleichermaßen zu gelten [19].

» Die Elimination von Auto-Ak gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wird als therapeutische Option evaluiert

Eine genaue Zuordnung von klinischer Symptomatik zu einem Autoantikörperbefund bzw. zu einer spezifischen Hirnregion steht bislang aus. Die Elimination funktioneller Auto-Ak gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [76] wird aktuell auch als therapeutische Option weiter untersucht, nachdem in einem Fall [30] eine positive Wirkung auf das PCS gezeigt werden konnte. Insgesamt erhielten bis heute drei Patient:innen (zwei Männer und eine Frau zwischen 39 und 51 Jahren, davon ein Fall publiziert) mit schweren neurologischen PCS-Symptomen (u. a. starke Fatigue, kognitive Einschränkungen, Koordinationsschwierigkeiten, Paresen) in individuellen Heilversuchen das ursprünglich gegen Herzinsuffizienz entwickelte Medikament BC 007 [21]. Im publizierten Fall zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 4 Wochen eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptome sowie eine anhaltende Neutralisierung

der Auto-Ak gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [30].

Hyperinflammation und Zytokinsturm

Erhöhte Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine sind mit einem schlechteren Outcome der akuten COVID-19-Erkrankung assoziiert [13], weshalb postuliert wurde, dass (neurologische) Komplikationen und schwere Verläufe durch hyperinflammatorische Prozesse wie den sog. Zytokinsturm bedingt sein könnten. Zytokine, v. a. Interleukin-6, erhöhen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, wodurch es zur Aktivierung von Mikroglia und daraus folgenden weiteren Schädigungen des ZNS kommt. Eine zytokin- oder noxenvermittelte Störung der Blut-Hirn-Schranke mit nachfolgender endothelialer Dysfunktion bzw. Astrozytenschädigung wird auch für das PRES und die NMOSD als potenzieller Pathomechanismus diskutiert [3, 24].

Gerinnungsstörung und Mikrozirkulationsstörungen

Das vermehrte Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse in der Postakutphase von COVID-19 lässt Gerinnungsstörungen als pathophysiologischen Mechanismus vermuten. Hierfür spricht, dass sich während der Akutinfektion häufig erhöhte D-Dimer-Werte finden. Zudem wurden Cardiolipin-Ak (Lupus-Antikoagulans), die in der Akutinfektion als Marker für die Schwere der Erkrankung gelten, teilweise auch bei PCS-Patient:innen festgestellt [9]. Auch eine zytokinvermittelte zerebrale Hypoperfusion ist für bestimmte ZNS-Manifestationen des LCS/PCS denkbar. Die Entfernung G-Protein-gekoppelter Rezeptor-Ak soll unter anderem zu einer verbesserten retinalen Durchblutung führen und somit eine möglicherweise bestehende endotheliale Dysfunktion verbessern [29].

Zusammenfassung und Ausblick

Die ZNS-Manifestationen des LCS und PCS sind vielfältig. Insbesondere während der Postakutphase sind entzündliche, autoimmune, demyelinisierende und vaskuläre Syndrome beschrieben, die den ZNS-Mani-

festationen der Akutinfektion ähnlich sind. Die Aufklärung der Krankheitsmechanismen stehen beim LCS und PCS erst am Anfang und es sind weitere umfassende klinische und grundlagenwissenschaftliche Arbeiten zum besseren Verständnis notwendig.

Ein kausaler Zusammenhang der ZNS-Symptome mit der SARS-CoV-2-Infektion ist auch in der Akutphase nicht immer eindeutig. Dies gilt gleichermaßen bzw. noch mehr für das Auftreten von Symptomen in der Postakutphase und im weiteren zeitlichen Verlauf. Unserer Erfahrung nach sind präorbider Status und Verlauf der Akutinfektion nur bedingt hilfreich im Hinblick darauf, ob und welche Beschwerden residuell nach COVID-19 bestehen. Beschrieben ist das gehäufte Auftreten von Kopfschmerzen und Fatigue bei Patient:innen, die auch schon während der Akutinfektion unter Kopfschmerzen litten [18]. Spezifische Biomarker für LCS/PCS existieren bislang nicht. Umso wichtiger ist die Einleitung einer umfassenden (Differenzial-)Diagnostik entsprechend den aktuellen DGN-Leitlinien [78], um potenziell anders zu behandelnde Ursachen auszuschließen bzw. adäquat zu behandeln. Insbesondere bei Patient:innen mit intensivpflichtigem COVID-19-Akutverlauf und anhaltenden neurologischen Beschwerden ist eine ursächliche Zuordnung der neurologischen Manifestationen besonders herausfordernd, da z. B. residuelle kognitive Störungen auch im Rahmen eines PICS („post intensive care syndrome“) bestehen können [54].

Es existieren derzeit keine kausalen oder etablierten Therapien zur Behandlung des LCS/PCS [8]. Erste Befunde zu Inflammation und Autoimmunität sind vielversprechend und könnten zu neuen Therapieansätzen führen. Berichte über eingeleitete medikamentöse Behandlungen sind bislang allerdings auf individuelle Heilversuche in kleinen Patientengruppen limitiert, sodass größere, placebokontrollierte Studien notwendig sind, um potenzielle Behandlungsstrategien zu untersuchen.

Fazit für die Praxis

- Nach der Akutinfektion mit SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coro-

Hier steht eine Anzeige.



navirus 2“) können in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand residuelle oder neu aufgetretene Symptome bestehen. Unterschieden werden die Postakutphase (Zeitraum bis 4 Wochen nach der Akutinfektion), das Long-COVID („coronavirus disease“)-19-Syndrom (ab 4 Wochen nach der Akutinfektion) und das Post-COVID-19-Syndrom (ab 12 Wochen nach der Akutinfektion).

- Neuroimmunologische Krankheitsbilder des Zentralnervensystems (ZNS) nach COVID-19 umfassen Enzephalitiden, Enzephalopathien, ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis) und Myelitiden. Es besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen im ersten Jahr nach der Akutinfektion.
- An pathophysiologischen Mechanismen werden para- und postinfektiöse Autoimmunmechanismen, hyperinflammatorische Prozesse, Koagulopathien und zerebrale Mikrozirkulationsstörungen diskutiert. Ein direkter Schaden durch das Virus selbst oder Antikörper gegen das Virus im ZNS erscheinen nachrangig.
- Autoreaktivität spielt bei Symptomen im Nachgang an COVID-19 eine wesentliche Rolle.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Christiana Franke

Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Deutschland
christiana.franke@charite.de

Funding. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, FR 4479/1-1) Dr. Christiana Franke. Deutsche Forschungsgemeinschaft (PR 1274/8-1) Prof. Harald Prüß

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Gerhard, H. Prüß und C. Franke 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.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Ahmad SA, Kakamad FH, Mohamad HS et al (2021) Post COVID-19 cerebral venous sinus thrombosis; a case report. *Ann Med Surg* 72:103031
- Ahmad SA, Salih KH, Ahmed SF et al (2021) Post COVID-19 transverse myelitis; a case report with review of literature. *Ann Med Surg* 69:102749
- Anderson RC, Patel V, Sheikh-Bahaei N et al (2020) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): pathophysiology and neuro-imaging. *Front Neurol* 11:463
- Asan L, Klebe S, Kleinschnitz C et al (2021) Anti-GFAP-antibody positive postinfectious acute cerebellar ataxia and myoclonus after COVID-19: a case report. *Ther Adv Neurol Disord* 14:17562864211062824
- Baldini T, Ascoli GM, Romoli M et al (2021) Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 28:3478–3490
- Baltaziak K, Szpringer A, Czarnek-Chudzik A et al (2021) Quadrantanopia as the only symptom of post-COVID stroke in the occipital pole: case report. *Medicine* 100:e27542
- Beauchamp LC, Finkelstein DJ, Bush AI et al (2020) Parkinsonism as a third wave of the COVID-19 pandemic? *J Parkinsons Dis* 10:1343–1353
- Berlit P, Bösel J, Franke C et al. (2021) Neurologische Manifestationen, S1-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 5. Apr. 2022)
- Bertin D, Kaphan E, Weber S et al (2021) Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-COVID syndrome. *Int J Infect Dis* 113:23–25
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375:296–301
- Boesl F, Audebert H, Endres M et al (2021) A neurological outpatient clinic for patients with post-COVID-19 syndrome—a report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Front Neurol* 12:738405
- Ceban F, Ling S, Lui LMW et al (2021) Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 101:93–135
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH et al (2020) An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26:1636–1643
- Dono F, Carrarini C, Russo M et al (2021) New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. *Neurol Sci* 42:35–38
- Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR et al (2018) Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 83:166–177
- Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M et al (2021) Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature. *J Neurovirol* 27:26–34
- Emekli AS, Parlak A, Göcen NY et al (2021) Anti-GAD associated post-infectious cerebellitis after COVID-19 infection. *Neurol Sci* 42:3995–4002
- Fernández-De-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML et al (2021) The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. *Cephalalgia* 41:1332–1341
- Franke C et al (2022) Association of cerebrospinal fluid autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome (currently under revision)
- Franke C, Ferse C, Kreye J et al (2021) High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* 93:415–419
- Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (2021) Long-COVID-Medikament: Hilfe für weitere Betroffene. Website der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- Fukushima EFA, Nasser A, Bhargava A et al (2021) Post-infectious focal encephalitis due to COVID-19. *Germs* 11:111–115
- Gelibter S, Bellavia G, Arbasino C, Arnò N, Glorioso M, Mazza S, Murelli R, Sciarretta M, Dallochio C (2022) Encephalopathy as a prognostic factor in adults with acute disseminated encephalomyelitis following COVID-19. *J Neurol* 269(5):2293–2300. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10947-2>
- Ghosh R, De K, Roy D et al (2020) A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J Neuroimmunol* 350:577439
- Gunawardhana C, Nanayakkara G, Gamage D et al (2021) Delayed presentation of postinfectious encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection: a case report. *Neurol Sci* 42:3527–3530
- Hara M, Kouda K, Mizoguchi T et al (2021) COVID-19 post-infectious encephalitis presenting with delirium as an initial manifestation. *J Investig Med High Impact Case Rep* 9:23247096211029787
- Helms J, Kremer S, Merdji H et al (2020) Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 382:2268–2270
- Hoffman LA, Vilensky JA (2017) Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain* 140:2246–2251

29. Hohberger B, Ganslmayr M, Lucio M et al (2021) Retinal microcirculation as a correlate of a systemic capillary impairment after severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Front Med* 8:676554
30. Hohberger B, Harrer T, Mardin C et al (2021) Case report: neutralization of autoantibodies targeting G-protein-coupled receptors improves capillary impairment and fatigue symptoms after COVID-19 infection. *Front Med* 8:754667
31. Huo S, Ferse C, Boesl F et al (2022) Intravenous immunoglobulins for treatment of severe COVID-19 related acute encephalopathy. *J Neurol* (accepted for publication)
32. Iadecola C, Anrather J, Kamel H (2020) Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell* 183:16–27.e11
33. Jeanneret V, Winkel D, Risman A et al (2021) Post-infectious rhombencephalitis after coronavirus-19 infection: a case report and literature review. *J Neuroimmunol* 357:577623
34. Jentzer A, Carra-Dallière C, Lozano C, Riviere S, Darmon O, Aygnac X, Labauge P, Vincent T (2022) Neuromyelitis optica spectrum disorder following COVID-19 infection with increase in pre-existing anti-aquaporin-4 antibodies. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10972-9>
35. Jesuthasan A, Massey F, Manji H et al (2021) Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci* 428:117608
36. Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N (2022) Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1):114–119. <https://doi.org/10.1002/npr.21222>. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889531; PMCID: PMC8919122
37. Kaya Y, Kara S, Akinci C et al (2020) Transient cortical blindness in COVID-19 pneumonia; a PRES-like syndrome: case report. *J Neurol Sci* 413:116858
38. Kincaid O, Lipton HL (2006) Viral myelitis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6:469–474
39. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ et al (2012) Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol* 69:1598–1607
40. Kleineberg NN, Knauss S, Gülke E et al (2021) Neurological symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19 patients: results of the European multinational Lean European Open Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). *Eur J Neurol* 28:3925–3937
41. Kobaidze K, Shin YM, Japaridze M, Karakis I, Wu X (2021) Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient after Acute COVID-19 Infection. *Case Rep Neurol Med*. <https://doi.org/10.1155/2021/5564802>
42. Lopez-Alberola R, Georgiou M, Sfakianakis GN et al (2009) Contemporary Encephalitis Lethargica: phenotype, laboratory findings and treatment outcomes. *J Neurol* 256:396–404
43. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11:16144
44. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK (2021) Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6):e1080. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001080>

Manifestations of the central nervous system after COVID-19

Numerous diseases of the central nervous system (CNS), especially in the postacute phase after an infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have been described. These include neuroimmunologically mediated diseases, such as encephalopathy, encephalitis, myelitis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis (ANHE) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) as well as others, such as posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), opsoclonus myoclonus ataxia (OMA) and cerebrovascular diseases. A parainfectious or postinfectious association is discussed but the pathophysiological mechanisms are so far unknown. Underlying mechanisms could be a virus-triggered overactivation of the immune system with hyperinflammation and cytokine storm but possibly also the development of specific autoantibodies against CNS tissue. Direct damage due to the invasion of SARS-CoV-2 into the brain or spinal cord does not seem to play a relevant role. An exact clinical phenotyping and initiation of additional diagnostics are recommended, also to rule out other causes. To date no medicinal treatment options for CNS manifestations of long COVID exist; however, first results regarding inflammation and autoimmunity are promising and could lead to new treatment approaches.

Keywords

Encephalitis · Myelitis · Autoantibodies · Hyperinflammation · Immunotherapy

45. Masuccio FG, Barra M, Claudio G et al (2021) A rare case of acute motor axonal neuropathy and myelitis related to SARS-CoV-2 infection. *J Neurol* 268:2327–2330
46. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al (2020) Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 19:919–929
47. Matta J, Wiernik E, Robineau O et al (2022) Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med* 182:19–25
48. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C et al (2021) Olfactory transnucal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 24:168–175
49. Michel-Chávez A, García-Grimshaw M, Chávez-Martínez OA, Cantú-Brito C, Romero-Sánchez GT, Flores-Silva FD, Merayo-Chalico FJ, Martínez-Carrillo FM, Barrera-Vargas A, Valdés-Ferrer SI (2021) Posterior reversible encephalopathy syndrome during convalescence from COVID-19. *Int J Neurosci*. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1966629>
50. Morassi M, Palmerini F, Nici S et al (2021) SARS-CoV-2-related encephalitis with prominent parkinsonism: clinical and FDG-PET correlates in two patients. *J Neurol* 268:3980–3987
51. Nannoni S, De Groot R, Bell S et al (2021) Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 16:137–149
52. Nice R (publishing) Sign COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022
53. Oh SY, Kim JS, Dieterich M (2019) Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol* 266:1541–1548
54. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al (2013) Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369(14):1306–1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301372>
55. Payus AO, Jeffree MS, Ohn MH, Tan HJ, Ibrahim A, Chia YK, Raymond AA (2022) Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19. *Neurol Sci* 43(3):1533–1547. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05785-z>. *Neurol Sci*
56. Picod A, Dinkelacker V, Savatovsky J et al (2020) SARS-CoV-2-associated encephalitis: arguments for a post-infectious mechanism. *Crit Care* 24:658
57. Pinzon RT, Kumalasari MD, Kristina H (2021) Ischemic Stroke following COVID-19 in a Patient without Comorbidities. *Case Rep Med*. <https://doi.org/10.1155/2021/8178529>
58. Pizzanelli C, Milano C, Canovetti S et al (2021) Autoimmune limbic encephalitis related to SARS-CoV-2 infection: case-report and review of the literature. *Brain Behav Immun Health* 12:100210
59. Pohl D, Alper G, Van Haren K et al (2016) Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 87:S38–S45
60. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al (2022) Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 434:120162
61. Princiotto Cariddi L, Tabaei Damavandi P, Carimati F et al (2020) Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol* 267:3157–3160
62. Prüss H (2017) Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 30:327–333
63. Przytuła F, Błądek S, Sławek J (2021) Two COVID-19-related video-accompanied cases of severe ataxia-myoclonus syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 55:310–313
64. Rajan S, Khunti K, Alwan N et al (2021) In the wake of the pandemic: preparing for long COVID. In: European Observatory Policy Briefs. European Observatory on Health Systems and Policies. World Health Organization, Copenhagen (acting as the host organization for, and secretariat of, the European Observatory on Health Systems and Policies)

65. Rajendran I, Natarajan MD, Narwani P et al (2021) A case of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) presenting as post-infectious manifestation of SARS-CoV-2 infection. *BJR Case Rep* 7:20210020
66. Ranganathan C, Fusinski SD, Obeid IM et al (2021) Therapeutic plasma exchange for persistent encephalopathy associated with Covid-19. *eNeurologicalSci* 22:100327
67. Saad T, Golestani F (2021) Cerebral venous sinus thrombosis after resolution of COVID-19 in a non-hospitalised patient. *Postgrad Med J*. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140693>
68. Safarpour Lima B, Mohammadi Khorasani N, Aghamiri SH et al (2021) Neurological complications of COVID-19: a rare case of bilateral blindness. *J Emerg Med* 61:e160–e163
69. Schwabenland M, Salié H, Tanevski J et al (2021) Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity* 54:1594–1610.e1511
70. Schweitzer F, Goeraci Y, Franke C, Silling S, Bösl F, Maier F, Heger E, Deiman B, Prüss H, Onur OA, Klein F, Fink GR, Di Cristanziano V, Warnke C (2022) Cerebrospinal Fluid Analysis Post-COVID-19 Is Not Suggestive of Persistent Central Nervous System Infection. *Ann Neurol* 91(1):150–157. <https://doi.org/10.1002/ana.26262>
71. Schweitzer F, Kleiberg NN, Göreci Y et al (2021) Neuro-COVID-19 is more than anosmia: clinical presentation, neurodiagnostics, therapies, and prognosis. *Curr Opin Neurol* 34:423–431
72. Seeßle J et al (2022) Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 74(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
73. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S (2021) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 397:1214–1228
74. Siepmann T, Sedghi A, Simon E et al (2021) Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol* 28:238–247
75. Valadez-Calderon J, Ordinola Navarro A, Rodriguez-Chavez E, Vera-Lastra O (2021) Co-expression of anti-NMDAR and anti-GAD65 antibodies. A case of autoimmune encephalitis in a post-COVID-19 patient [published online ahead of print, 2021 Oct 13]. *Neurologia* <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.003>
76. 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
77. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z (2022) Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 28(3):583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
78. https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/08/030144_LL_Neurologische_Manifestationen_bei_COVID-19_V3.1.pdf. Zugriffen: 01.05.2022

Das Wichtigste in Kürze: Literaturangaben

Bitte achten Sie darauf, dass das Literaturverzeichnis **alle** im Text zitierten Literaturangaben enthält und Literaturangaben, die im Literaturverzeichnis stehen, mindestens einmal im Text erwähnt werden.

Die Referenzen im Literaturverzeichnis sollten mit allen notwendigen Angaben nach den folgenden Beispielen aufgebaut sein:

- **Beispiel Zeitschrift:** Nordmeyer SD, Kaiser G, Schaper A et al. (2022) Das Dreisäulenmodell der klinischen Toxikologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 170, 613–620 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01520-w>
- **Beispiel Buch:** Zernikow B, Printz M (2022) *Praktische Schmerztherapie*. In: Zernikow, B. (eds) *Pädiatrische Palliativversorgung–Schmerzbehandlung und Symptomkontrolle*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63148-5_2
- **Beispiel Online:** <http://www.springermedizin.de>. Zugriffen: 01. März 2022

Mehr Informationen auf
www.springermedizin.de/schreiben

