

Neurorehabilitative Aspekte bei Post-Covid

Mit was haben wir es zu tun?

Am 11.3.2020 hat die WHO die Ausbreitung von Covid-19 zur Pandemie erklärt. Es handelt sich hierbei um eine unterschiedlich schwer verlaufende Infektionskrankheit durch ein Corona-Virus, welches im Wesentlichen pulmonale Symptome auslöst, aber zahlreiche Organsysteme befallen kann. Neurologische Symptome waren bereits in der Frühphase der Pandemie als häufig auftretend festzustellen. Als mögliche pathophysiologischen Mechanismen werden eine direkte virale Invasion in ZNS und PNS, vaskuläre Effekte über eine endotheliale Dysfunktion, parainfektöse Zytokin-vermittelte Effekte sowie ein autoimmunologischer Auto-Antikörper-vermittelter Prozess diskutiert [1]. Im pandemischen Verlauf differenzierte man mehrere Wellen, die durch verschiedene Virusstämme hervorgerufen wurden. Wegen Änderungen von Infektiosität und Virulenz ließ die Letalität trotz höherer Fallzahlen in den jüngeren Wellen deutlich nach. Wahrscheinlich hat auch die zunehmende Impfquote dazu beigetragen. Bei zahlreichen – häufig initial nicht schwer betroffenen – Patienten persistieren Symptome über längere Zeit. Neben pulmonalen Beschwerden wie Dyspnoe und Belastungsintoleranz werden neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Symptome beschrieben.

Wie häufig ist die neurologische/neuropsychologische Symptomatik?

Für die häufigsten neurologischen Symptome Myalgie, Fatigue, Kopfschmerzen, Benommenheit, Geschmacks- und Geruchsverlust wurden in einer Meta-Analyse Prävalenzen zwischen 12 und 32 % ermittelt. Bis auf den Geruchsverlust, der bei Leichtbetroffenen häufiger beobachtet wurde, trat die Symptomatik bei Schwerbetroffenen häufiger auf. Insbesondere starke Muskelschmerzen in der Initialphase scheinen mit einem schwereren Verlauf zu korrelieren [2]. In einem systematischen Review ergab sich eine globale Prävalenz für Post-Covid von 43 %



Foto: Katja Kölsch

Dr. med. Christoph Berwanger bei seinem Vortrag zur Thematik im Juni in der Landesärztekammer.

mit einer breiten Streuung in den einzelnen Studien zwischen 9 und 81 % [3]. Nach der aktuellen Post-Covid-S1-Leitlinie der AWMF wird eine Häufigkeit von bis zu 15 % angenommen [4]. Vor dem Hintergrund der hohen Erkrankungszahlen ist allein in Deutschland von einem Behandlungsbedarf auszugehen, der mehrere hunderttausend Patienten umfassen wird. Dass zahlreiche Betroffene in (sowieso schon personell unterbesetzten) Gesundheitsberufen arbeiten, wird die Herausforderung noch vergrößern.

Definition

Am 6.10.2021 hat die WHO im Delphi-Konsens-Verfahren eine Post-Covid-19-Erkrankung definiert. Danach kann diese in der Regel drei Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion mit Symptomen auftreten, die mindestens zwei Monate andauern, nicht durch eine andere Diagnose zu erklären sind und sich auf den Tagesablauf auswirken. Zu den allgemeinen Symptomen zählen Erschöpfung, Kurzatmigkeit, kognitive Fehlleistungen sowie (viele) weitere. Die Symptome können nach anfänglicher Genesung neu auftreten oder die initiale Erkrankung überdauern, sie können fluktuieren oder mit der Zeit wiederkehren [5]. Diese Definition stellt hohe Anforderungen an eine umfassende differenzialdiagnostische Abklärung. In der bereits erwähnten AWMF-Leitlinie wird nach

willkürlich festgelegten zeitlichen Grenzen mit einer gewissen Grauzone zwischen Long- und Post-Covid-Syndrom differenziert [4]. Für den Kliniker brauchbarer erscheint die Einteilung nach Frommhold, die prolongierte Verläufe nach schwerer Akuterkrankung von länger andauernden oder neu aufgetretenen Symptomen unterscheidet [6]. Auch birgt der Terminus Long-Covid die Gefahr, dass schon semantisch von langer, wenn nicht unbegrenzter Zeit der Beeinträchtigung ausgegangen wird.

Was wissen wir wirklich?

Obwohl die Covid-19-Pandemie weltweit enorme Forschungsaktivitäten ausgelöst hat, lässt sich noch keine allgemeingültige Hypothese zu Ätiologie und Pathogenese von Post-Covid ableiten. Weiterhin nicht konsistent sind Erkenntnisse zur Art und Ausmaß der organischen Schädigung von zentralem und peripherem Nervensystem. In einer neuropathologischen Untersuchung an 43 in Hamburg an Covid-19 Verstorbenen zeigten sich Veränderungen vor allem in Hirnstamm und Kleinhirn, außerdem teilweise ischämische Läsionen. Überwiegend ließen sich keine schweren Pathologien nachweisen, auch waren die Veränderungen nicht spezifisch und vergleichbar denen bei anderen multimorbiden Patienten. Der Nachweis von Virus-RNA oder -Protein korrelierte nicht mit dem Schweregrad der Veränderungen [7]. Hinsichtlich myopathologischer Befunde gibt es Übergänge und Abgrenzungsprobleme zur Critical-Illness-Neuromyopathie [8]. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie an hospitalisierten Covid-19-Patienten verglichen mit aus anderen Gründen Hospitalisierten wiesen die Covid-19-Überlebenden einen schlechteren kognitiven Status auf; die Gesamtbelastung an neurologischen und neuropsychiatrischen Symptomen war allerdings vergleichbar [9]. Zwei prospektiv angelegte Studien untersuchten den neurologischen Genesungsverlauf nach stationärer Behandlung einer Covid-19-Erkrankung (jeweils ca. 30 % beatmet). Eine vollständige Genesung nach 12 Monaten fand sich nur

bei 13 % bzw. 29 % der Betroffenen. Im somatischen und kognitiven Bereich sowie bei der Lebensqualität bestanden noch ausgeprägte Beeinträchtigungen. Als potenziell modifizierbarer Faktor wurde eine persistierende systemische Inflammation angenommen [10, 11]. In einer 18FDG-PET-Studie wurde bei 10 von 15 Patienten mit neurokognitiven Defiziten ein Hypometabolismus in frontoparietalen Hirnregionen nachgewiesen. Im Verlauf kam es zu Symptomverbesserungen mit weitgehender Normalisierung des Hirnstoffwechsels [12, 13]. Aufsehen erregte eine französische Untersuchung, die zeigte, dass die Entwicklung von Post-Covid-Symptomen mehr mit der Überzeugung, an Covid-19 erkrankt zu sein, korrelierte als mit einer tatsächlich nachgewiesenen Covid-19-Erkrankung [14]. Diese Erkenntnisse haben die Diskussion über einen großen Erwartungsanteil bei Post-Covid deutlich belebt, zumal die Pandemie und ihre Auswirkungen erhebliches publizistisches und öffentliches Interesse hervorrufen. Für Deutschland wurde hinsichtlich der Risikofaktoren für Post-Covid eine flächendeckende Untersuchung in drei süddeutschen Landkreisen vorgelegt. Die Prävalenz von Post-Covid betrug 72,6 % bei hospitalisierten und 46,2 % bei nicht-hospitalisierten Patienten bei deutlich erniedrigter Lebensqualität. Als stärkste Risikofaktoren für Post-Covid zeigten sich weibliches Geschlecht, Ausmaß an chronischen Begleiterkrankungen, Schwere der Akuterkrankung und initialer Bedarf an Analgetika. Höheres Alter erwies sich als nicht relevant, interessanterweise aber ein höherer Bildungsabschluss [15].

Was kann die Neurorehabilitation beitragen?

Unabhängig von der Ätiologie einer Schädigung stellt die Grundlage der Neurorehabilitation das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell [16] dar. Seit der Übernahme der von der WHO 2001 verabschiedeten ICF im gleichen Jahr (!) in das deutsche Sozialgesetzbuch ist die Verbesserung der Teilhabe eingeschränkter Menschen am Leben in der Gesellschaft zentrales Ziel rehabilitativen Handelns. Dies eröffnet die Chance, die Post-Covid-Betroffenen mit

den Möglichkeiten der Neurorehabilitation zu unterstützen, auch ohne zunächst über ein wissenschaftlich abgesichertes und von allen Beteiligten akzeptiertes Krankheitskonzept zu verfügen. Es handelt sich hierbei um einen durchgreifenden Konzeptwechsel gegenüber der kurativen Medizin, indem nicht die „Heilung“ von einer Krankheit, sondern die Teilhabe mit einer Krankheit im Vordergrund steht. Dies hat zur Konsequenz, dass die Betroffenen selbst ihre Teilhabeziele formulieren, die sich nicht notwendigerweise mit den Zielen der Behandler decken müssen. In der praktischen Umsetzung greifen wir bei den Post-Covid-Betroffenen auf eine umfangreiche zerebrale Diagnostik zurück bzw. kompletieren diese während des Reha-Aufenthaltes (MRT, EEG, ggf. Liquoranalyse). Ganz überwiegend sind diese Befunde unauffällig. Zusätzlich erfolgt eine eingehende neuropsychologische Diagnostik, oft kombiniert mit einer entsprechenden Belastungserprobung über mehrere Stunden. Die Therapie setzt sich aus essenziellen und fakultativen Elementen zusammen: Essenziell und für jeden Rehabilitanden verbindlich sind an die individuelle Belastbarkeit angepasste Bewegungstherapie, neurokognitives Training, physikalische Therapie, Achtsamkeit und Entspannung, Gesundheitsinformation und -training, Krankheitsbewältigung sowie Einzel- und Gruppenpsychotherapie. Die fakultativen Elemente berücksichtigen spezielle Bedürfnisse wie Riech- und Schlucktraining, die Behandlung internistischer Komorbiditäten und Schmerztherapie.

Ausblick

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat die Welt mit großer Wucht getroffen und zahlreiche Gesundheitssysteme an, teilweise über ihre Grenzen geführt. Wir sind mit einem sehr mutationsfreudigen Virus konfrontiert. Es ist zu hoffen, dass wir – ähnlich der Influenza – einen endemischen Status quo erreichen werden, der eine in epidemiologischer Hinsicht ausreichende jährliche Immunisierung ermöglicht. Die Neurorehabilitation sieht sich derzeit der Aufgabe gegenüber, längerfristige Folgen einer Covid-19-Erkrankung zu behandeln. Hierbei bestehen zahlreiche Herausforderungen:

- Wir sehen ein ätiologisch noch nicht verstandenes Krankheitsbild mit teilweise widersprüchlichen Studienergebnissen zu einer strukturellen Hirnbeteiligung.
 - Es liegt eine breit gestreute Prävalenz (2,3–91 % [4]) vor; der Einfluss von Virusvarianten und Impfstatus hierauf ist ungeklärt.
 - Häufig sind schon vorher stark belastete Berufsgruppen betroffen (Pflege, Erzieherinnen).
 - Welche sozialmedizinischen Einflussfaktoren bestehen und wie ist deren Auswirkung?
 - Dem schon älteren Neurologen drängen sich Ähnlichkeiten mit früher diskutierten Krankheiten wie FMS, Post-Borreliose-Syndrom etc. auf.
 - Konkurrierende somatische (Inflammation/Autoimmun) und psychologische Hypothesen (Erwartung/Stress) werden insbesondere von Betroffenen emotional diskutiert.
 - Bisher sind keine Aussagen zum Langzeitverlauf möglich.
 - Bisher ist keine evidenzbasierte medikamentöse Therapie etabliert.
 - Die Behandlung sollte daher pragmatisch und symptomorientiert sein.
- Ein Zugang zu den stark verunsicherten Patienten kann sein, auch die eigenen Erkenntnisgrenzen und Unsicherheiten zu reflektieren und zu kommunizieren. Wir sollten die Betroffenen darin unterstützen, die Einschränkungen zunächst zu akzeptieren und rehabilitativ an schrittweisen Verbesserungen zu arbeiten. Die Vorstellung der WHO von Gesundheit als Zustand des vollständigen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens ist hier (wie sonst eigentlich auch) nicht zieldienlich. Wir favorisieren die Definition des Tübinger Arztes und Theologen Rössler, nach der Gesundheit nicht die Abwesenheit von Störungen ist, sondern die Kraft, mit ihnen zu leben [17].

Dr. med. Christoph Berwanger
 Ärztlicher Direktor/Chefarzt Neurologie
 Hardtwaldklinik I, Bad Zwesten

Die Literaturhinweise finden sich auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

Literatur zum Artikel:

Neurorehabilitative Aspekte bei Post-Covid

von Dr. med. Christoph Berwanger

- [1] Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of Covid-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract.* 2021 Jul 26;3 (1):39. doi: 10.1186/s42466-021-00138-9. PMID:34311778; PMCID: PMC8310775.
- [2] Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, Michael BD, Winkler AS, Beghi E, Guekht A, Pardo CA, Wood GK, Hsiang-Yi Chou S, Fink EL, Schmutzhard E, Kheradmand A, Hoo FK, Kumar A, Das A, Srivastava AK, Agarwal A, Dua T, Prasad K. Frequency of Neurologic Manifestations in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2021 Dec 7;97 (23): e2269-e2281. doi: 10.1212/WNL.00000000012930. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635561; PMCID: PMC8665434.
- [3] Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post Covid-19 Condition or Long Covid: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022 Apr 16;jiac136. doi: 10.1093/infdis/jiac136. Epub ahead of print. PMID: 35429399; PMCID: PMC9047189.
- [4] AWMF: S1-Leitlinie Post-Covid/Long-Covid. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_Covid_Long_Covid_2022-08.pdf Stand: 17.8.2022; Zugriff am 28.8.2022
- [5] World Health Organization: A clinical case definition of post Covid-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO/2019-nCoV/Post_Covid-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
- [6] Frommhold J: LongCovid – Die neue Volkskrankheit. C.H. Beck München 2022
- [7] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Spermhake JP, Schröder AS, Edler C, Mushumba H, Fitzek A, Allweiss L, Dandri M, Dottermusch M, Heineemann A, Pfefferle S, Schwabenland M, Sumner Magruder D, Bonn S, Prinz M, Gerloff C, Püschel K, Krasemann S, Aepfelbacher M, Glatzel M. Neuropathology of patients with Covid-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919–929. doi: 10.1016/S1474-4422(20) 30308-2. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031735; PMCID: PMC7535629.
- [8] Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ.* 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.
- [9] Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, Amiri M, Merie C, Lebech AM, Katzenstein T, Bang LE, Kjærgaard J, Kondziella D, Benros ME. 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.* 2022 May 1;79(5): 486–497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284. PMID: 35319743; PMCID: PMC8943626.
- [10] Frontera JA, Yang D, Medicherla C, Baskharoun S, Bauman K, Bell L, Bhagat D, Bondi S, Chervinsky A, Dygert L, Fuchs B, Gratch D, Hasanaj L, Horng J, Huang J, Jauregui R, Ji Y, Kahn DE, Koch E, Lin J, Liu S, Olivera A, Rosenthal J, Snyder T, Stainman R, Talmasov D, Thomas B, Valdes E, Zhou T, Zhu Y, Lewis A, Lord AS, Melmed K, Meropol SB, Thawani S, Troxel AB, Yaghi S, Balcer LJ, Wisniewski T, Galetta S. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for Covid-19: A Prospective Longitudinal Study. *Neurology.* 2022 Jul 5;99(1):e33–e45. doi: 10.1212/WNL.000000000000200356. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35314503; PMCID: PMC9259089.
- [11] PHOSP-Covid Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long Covid and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2022 Aug;10 (8):761–775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8. Epub 2022 Apr 23. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2022 Jul 26; PMID: 35472304; PMCID: PMC9034855.
- [12] Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, Thurow J, Wagner D, Waller C, Nielsen WD, Frings L, Urbach H, Prinz M, Weiller C, Schroeter N, Meyer PT. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of Covid-19. *Brain.* 2021 May 7;144(4):1263–1276. doi: 10.1093/brain/awab009. PMID: 33822001; PMCID: PMC8083602.
- [13] Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, Weiller C, Meyer PT, Dressing A, Hosp JA. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic Covid-19 Patients. *J Nucl Med.* 2021 Jul 1;62(7):910–915. doi:10.2967/jnumed.121.262128.

- [14] Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, de Lamballerie X, Blanché H, Deleuze JF, Gouraud C, Hoertel N, Ranque B, Goldberg M, Zins M, Lemogne C; Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise Covid-19–Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group. 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.* 2022 Jan 1;182(1):19–25. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6454. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 May 1;182(5):1. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 May 1;182(5):579. PMID: 34747982; PMCID: PMC8576624.
- [15] Förster C, Colombo MG, Wetzel AJ, Martus P, Joos S. Persisting Symptoms After Covid-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Mar 11;119(10):167–174. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0147. PMID: 35236547; PMCID: PMC9215 272.
- [16] Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977 Apr 8;196(4286):129–36. doi: 10.1126/science.847460. PMID: 847460.
- [17] Rössler D: *Der Arzt zwischen Technik und Humanität: Religiöse und ethische Aspekte der Krise im Gesundheitswesen.* Serie Piper; 157. München 197