

Ein kausaler Zusammenhang?

Polyradikulitis vom Typ Guillain-Barré-Syndrom nach COVID-19-Infektion

Monika Furlenmeier, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Thierry Ettlin; PD Dr. med. Katrin Parmar

Reha Rheinfelden, Rheinfelden

Hintergrund

Wir beschreiben den Fall eines 57-jährigen Patienten, der uns zur stationären Neurorehabilitation zugewiesen wurde bei Polyradikulitis vom Typ Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach COVID-19-Pneumonie. Ein GBS scheint eine ernste Komplikation einer COVID-19-Infektion zu sein und kann bereits wenige Tage nach den ersten respiratorischen Symptomen auftreten [1, 2].

Fallbericht

Anamnese

Ein 57-jähriger Mann stellt sich aufgrund eines neu aufgetretenen Hustens in der Hausarztpraxis vor. Der SARS-CoV-2-PCR-Test fällt positiv aus, woraufhin sich der Patient in Isolation begibt. Nach sechs Tagen sucht er wegen deutlicher Zunahme des Hustens die Notaufnahme auf. Dort zeigen sich im Computertomogramm des Thorax und in der CT-Angiographie COVID-19-typische Infiltrate ohne Hinweis auf eine Lungenembolie (Abb. 1).

Mit einer symptomatischen Behandlung wird der Patient am darauffolgenden Tag nach Hause entlassen. Nach weiteren acht Tagen treten starke lumbale Rückenschmerzen auf, die sich trotz Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) nicht verbessern. In der Folge entwickeln sich Kribbelparästhesien in den Händen und Füßen, eine Schwäche in beiden Beinen mit einer Gangunsicherheit und weiterer Symptomprogredienz im Verlauf. Der Patient stellt sich deshalb erneut in der Notaufnahme vor mit stärksten Lumbalgien, Kribbelparästhesien in Händen und Füßen sowie einer ausgeprägten Gangunsicherheit.

Status und Befunde

Bei der Aufnahme präsentiert sich ein afebriler, leicht hypertoner (Blutdruck 147/99 mm Hg), normokarder

Patient mit einer Sauerstoffsättigung von 94% unter Raumluft. Klinisch lassen sich eine proximal betonte schlaffe Paraparese (Kraftgrade M3–4) mit Areflexie, eine Hypo- bis Pallanästhesie distal an den Beinen sowie eine schwere Gangataxie mit deutlich eingeschränkter Propriozeption objektivieren. Zusätzlich bestehen anamnestisch eine Miktionsstörung und Obstipation.

Der Liquorbefund zeigt eine normale Zellzahl (Leukozyten $1 \times 10^6/l$; Erythrozyten $<1 \times 10^6/l$) mit erhöhtem Gesamteiweiß (0,65 g/l [Referenz 0,2–0,4]); Albumin [0,45 g/l; Referenz 0,06–0,24]) entsprechend einer zytoalbuminären Dissoziation. Der Liquor/Serum-Albumin-Quotient ist mit $10,5 \times 10^{-3}$ leicht erhöht und weist auf eine gering- bis mittelgradige Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke hin. Es besteht kein Anhalt für eine intrathekale Synthese von Immunglobulinen und es liegen keine oligoklonalen IgG-Banden im Liquor und Serum vor.

Diagnose

Aufgrund der typischen Anamnese mit akral betonten Parästhesien, gefolgt von einer objektivierbaren proximal betonten Paraparese mit Areflexie etwa 14 Tage nach Auftreten einer COVID-19-Infektion sowie nachweisbarer zytoalbuminärer Dissoziation im Liquor wird die Diagnose einer parainfektösen Polyradikulitis vom Typ GBS gestellt. Die initial führenden Rückenschmerzen sind zwar selten als Erstsymptom beschrieben, aber durchaus mit der Diagnose des GBS vereinbar. Die weiterhin bestehende Infektiosität des Patienten lässt zum akuten Zeitpunkt keine ausführliche elektrophysiologische oder magnetresonanztomographische Diagnostik zur zusätzlichen Bestätigung zu.

Therapie und Verlauf

Es erfolgt eine intravenöse Therapie mit Immunglobulinen (Intratec®), auf die der Patient nur verzögert anspricht. Im Gegenteil nimmt die Gangunsicherheit



Monika Furlenmeier

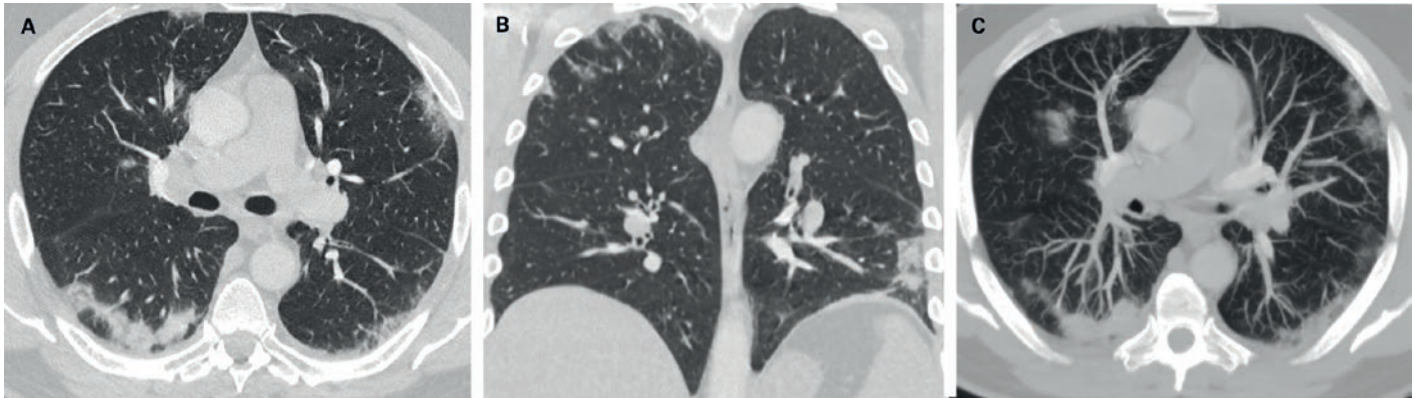


Abbildung 1: CT-Angiographie des Thorax (A, C: Axialschnitt, B: Koronarschnitt): Typische radiologische Lungenveränderungen bei COVID-19-Pneumonie fünf Tage nach positivem SARS-CoV-2-PCR-Abstrich.

bis zum Verlust der Stehfähigkeit zu, was sich in erster Linie durch die schwergradig eingeschränkte Propriozeption (Vibrationssinn distal 0/8) und die Dekonditionierung im Rahmen der COVID-19-Infektion erklären lässt. Die intravenöse Behandlung mit Immunglobulinen wird von fünf auf acht Tage verlängert. Die Peak-Flow-Messungen zeigen Werte um circa 70% des Sollwertes. Eine invasive oder unterstützende Beatmung ist jedoch zu keinem Zeitpunkt notwendig. Die ausgeprägte neuropathische Schmerzsymptomatik wird mit einer Kombination aus Paracetamol, NSAR, Opiaten und Pregabalin behandelt.

Rehabilitationsverlauf

Bei Übertritt zur stationären Neurorehabilitation nach neuntägigem Akutaufenthalt ist der kardiopulmonal kompensierte, adipöse Patient in einem deutlich geschwächten Allgemeinzustand. Es bestehen eine beidseitige proximal betonte Parese der Beine (Kraftgrad M3–4) und starke, drückende, lumbale Schmerzen. Die Kribbelparästhesien in den Händen sind regredient. Das Gehen mit zwei Hilfspersonen am Rollator für 15–20 m ist möglich. Die Körperpflege muss unterstützt werden. Nach Absolvierung eines intensiven interdisziplinären Rehabilitationsprogramms mit Zielsetzung auf die funktionelle Unterstützung mit Schwerpunkt auf die kraftaufbauende, physiotherapeutische Förderung der Rückbildung der motorischen Paresen und einem propriozeptiven Gleichgewichtstraining, begleitet von einem kardiopulmonalen Aufbaustraining kann der Patient nach fünf Wochen nach Hause entlassen werden. Bis zum Austritt kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Mobilität, sodass der Patient sich wieder ohne Hilfsmittel bewegen und sicher Treppen über mehrere Stockwerke bewältigen kann. Residuell besteht jedoch noch eine verminderte Belastbarkeit.

Diskussion

In unserem Fallbeispiel berichten wir über eine schwere neurologische Komplikation einer SARS-CoV-2-Infektion. Es ist bekannt, dass sich eine COVID-19-Infektion mannigfaltig manifestieren kann und von der Dichte der ACE-2-Rezeptoren in den verschiedenen Geweben abhängig ist [3]. Letztere Rezeptoren ermöglichen dem SARS-CoV-2-Virus den Eintritt in die Zellen. Neben direkten zytopathischen Effekten via hämatogene oder transneurale Dissemination (z.B. Affektion der Riech- und Geschmackszellen) werden überschießende Immunreaktionen mit sekundären neurologischen Komplikationen berichtet. Dabei wird entweder eine Fehlsteuerung des Immunsystems (z.B. Myelitis, GBS, Enzephalitis) oder eine überschießende Zytokinproduktion mit nachfolgend Hyperkoagulabilität sowie Durchblutungsstörungen angenommen [4].

Als neurologische Symptome werden unter anderem häufig Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Fatigue wie auch Störungen der Chemosensorik (Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn) beschrieben. Weiterhin treten aber auch Paresen, epileptische Anfälle, Ataxien, Nerven- und Muskelschmerzen, Halluzinationen und Meningismus auf [1, 2]. Neurologische Manifestationen (Abb. 2) können einer Lungenbeteiligung prinzipiell vorausgehen, begleitend oder in Anschluss auftreten.

Beim klassischen GBS kommt es häufig infolge von viralen oder bakteriellen Infekten (z.B. Zytomegalievirus [CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Zika-Virus, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* u.a.) zu einer überschießenden Autoimmunreaktion [5]. Diese führt zu einer Entzündung der Myelinscheide mehrerer aus dem Rückenmark hervorgehender Nervenwurzeln (Polyradikulitis) und der peripheren Nerven. Die Krankheit manifestiert sich initial häufig mit leicht-

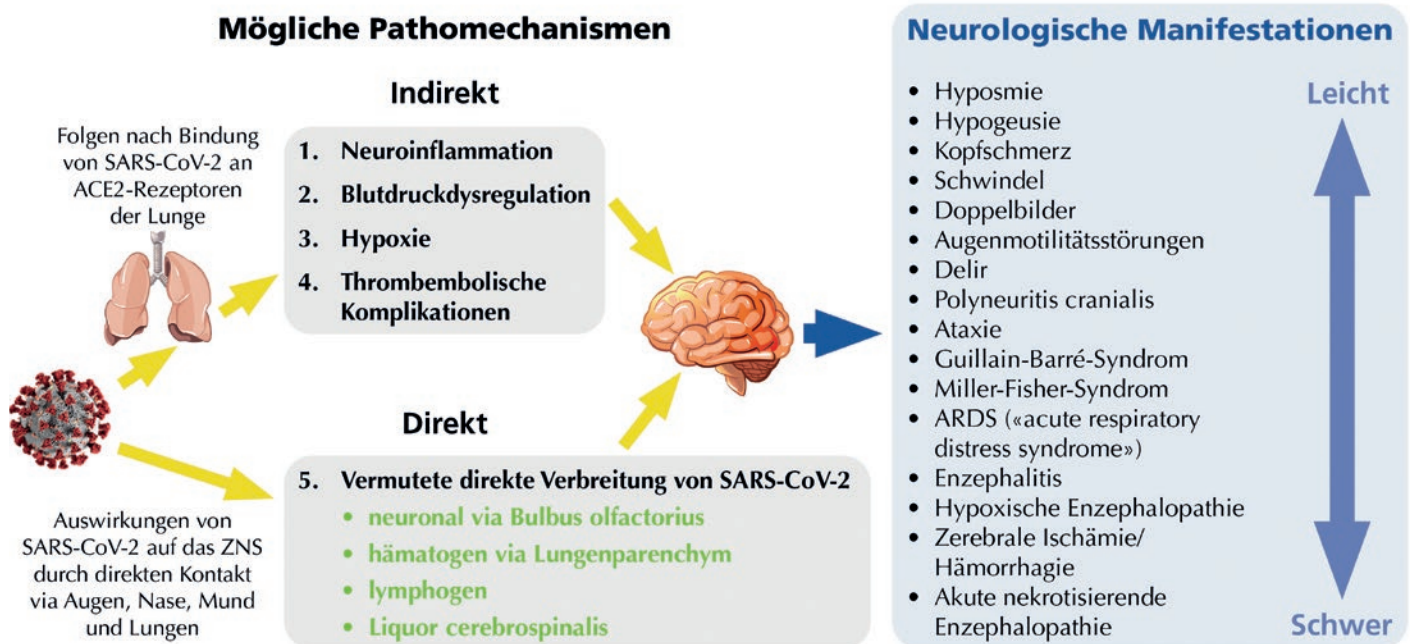


Abbildung 2: Mögliche Pathomechanismen und neurologische Manifestationen einer COVID-19-Infektion (modifiziert nach und übersetzt von [3]: Wenting A, Gruters A, van Os Y, Verstraeten S, Valentijn S, Ponds R, Vugt M. COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. Front Psychiatry. 2020;11:860. doi:10.3389/fpsy.2020.00860; https://www.frontiersin.org/files/Articles/564882/fpsy-11-00860-HTML/image_m/fpsy-11-00860-g002.jpg. © 2020 Wenting, Gruters, van Os, Verstraeten, Valentijn, Ponds and de Vugt. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY 4.0 license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ZNS: Zentralnervensystem.

gradigen sensiblen Reizerscheinungen oder Schmerzen, gefolgt von einer aufsteigenden symmetrischen Muskelschwäche bis hin zur Lähmung (Beginn in der Bein- und später der Armmuskulatur) sowie Areflexie. Radikuläre Reizsyndrome respektive lumbale Rückenschmerzen sind selten als führend, jedoch relativ häufig als Begleitsymptomatik beschrieben [9] und haben ihren Ursprung möglicherweise in einer lokalen Kompression der Nervenwurzeln oder auch nozizeptiv aufgrund Aktivierung der lokalen Schmerzrezeptoren durch die Entzündungsreaktion an sich. Bildgebend können Kontrastmittelanreicherungen entlang der Nervenwurzeln und Cauda equina nachgewiesen werden [10, 11]. Sicherlich ist auch eine sekundäre muskuloskelettale Schmerzproblematik bei Schwäche der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur zu diskutieren. Sensibilitätsstörungen sind in der Regel gering ausgeprägt. Darüber hinaus finden sich Störungen des autonomen Nervensystems und Hirnnervenparesen (in ca. 50% der Fälle eine Fazialisparese). Etwa 15–20% der Betroffenen erleiden eine lebensbedrohliche Lähmung der Atem- und Schluckmuskulatur, die eine intensivmedizinische Therapie erforderlich macht [4, 5]. Die Gesamtmortalität liegt zwischen 3–5% und bis zu zwei Drittel der Patientinnen und Patienten erleben residuelle Defizite [6].

Der hier präsentierte Patient entwickelte innerhalb von 15 Tagen nach Bestätigung einer COVID-19-Infektion akrale Parästhesien, lumbale Rückenschmerzen und eine schlaffe, symmetrische Paraparese mit Areflexie. Klinisch-anamnestisch fanden sich abgesehen von der COVID-19-Infektion keine Hinweise auf einen andersartigen infektiösen Trigger als potentiellen Auslöser des GBS. Gemäss aktueller Literatur kann das Intervall zwischen Beginn der COVID-19-Infektion und den ersten Symptomen eines GBS variieren. Intervalle zwischen wenigen Tagen bis circa sechs Wochen werden angegeben [4, 7]. Man geht hier von einer para- oder postinfektiösen immunvermittelten Pathogenese aus. Die Tatsache, dass ein Nachweis von SARS-CoV-2-RNA im Liquor bisher nicht gelang [4], unterstreicht diese Vermutung und macht eine Invasion des Virus in das zentrale Nervensystem inklusive intrathekalen Virusreplikation unwahrscheinlich. In unserem Fall zeigte sich im Liquor die typische Konstellation der zytoalbuminären Dissoziation (normale Zellzahl bei erhöhtem Gesamtprotein). Die Eiweisskonzentration beruht hier auf einer Störung der Blut-Liquor-Schranke mit erhöhter Permeabilität für grössere Moleküle. Letzteres führt dazu, dass (das ausschliesslich in der Leber synthetisierte) Albumin vermehrt in den Liquor übertritt. Konsekutiv zeigt sich ein erhöh-

ter Liquor/Serum-Albumin-Quotient. Typisch ist weiterhin, dass keine intrathekale Immunglobulinsynthese nachgewiesen werden kann. Es ist wichtig zu wissen, dass die Proteinerhöhung bei mehr als 50% der Fälle erst nach 1–2 Wochen deutlicher nachweisbar ist (häufig bis 2 g/l), sodass eine fehlende Proteinerhöhung zu Beginn der Symptomatik (<1 Woche) ein GBS nicht ausschliessen lässt. Im Serum lassen sich vor allem bei den atypischen GBS-Formen (z.B. dem Miller-Fisher-Syndrom [MFS], axonale Variante nach *Campylobacter*-Infektion oder Variante mit vorwiegend bulbärer Form) Gangliosid-Antikörper (Autoantikörper gegen Baubestandteile der Nervenmembranen) nachweisen [4, 5]. So sollte insbesondere, wenn vorwiegend Hirnnervenausfälle bestehen ohne klassisches Bild des GBS, eine Antikörpersuche erfolgen. In unserem Fall wurden, vermutlich auch bei fehlender therapeutischer Konsequenz, keine Antikörper bestimmt.

In der elektrophysiologischen Untersuchung finden sich in der Regel Anzeichen für eine demyelinisierende, vorwiegend motorische Neuropathie mit Nachweis von Leitungsblöcken, verlängerter F-Wellen-Latenz, verzögerten distal motorischen Latenzen und deutlich verlangsamten Nervenleitungsgeschwindigkeiten. Es gibt aber auch Varianten mit gemischten oder rein axonalen Formen mit oder ohne sensible Beteiligung (akute motorische axonale Neuropathie [AMAN], akute motorisch-sensible axonale Neuropathie [AMSAN]). Die bereits publizierten Fallserien zeigten in der Elektrophysiologie – sofern durchgeführt – vorwiegend die akut-demyelinisierende Variante und weniger häufig AMAN/AMSAN [7]. Letzteres Verteilungsmuster kennen wir vom klassischen GBS in westlichen Ländern. Im Kontext der Infektiosität von SARS-CoV-2 und der daraus resultierenden Isolationsvorschriften wird eine apparative Diagnostik in der Routine auf das dringend Nötigste reduziert. Auch hier erfolgte im akuten Setting abgesehen von der Liquordiagnostik keine weitere elektrophysiologische Abklärung. Im Verlauf, das heisst vier Monate nach Auftreten der Erstsymptomatik, hatte sich unser Patient bereits vollständig erholt und es konnten in der elektrophysiologischen Untersuchung nur noch marginale Hinweise gefunden werden (verlängerte F-Wellen-Latenzen des Nervus tibialis beidseits), die auf eine stattgehabte akut entzündliche Polyneuropathie schliessen lassen. Aufgrund der initialen starken lumbalen Rückenschmerzen des hier präsentierten Patienten wäre prinzipiell bei Auftreten der Paresen eine magnetresonanztomographische Bildgebung indiziert gewesen. Die darüber hinaus jedoch typische Ausfallsymptomatik mit entsprechend passendem Liquorbefund und im Verlauf Besserung unter Immunglobulin-

therapie unterstützte die Einschätzung, aufgrund der persistierenden Infektiosität darauf verzichten zu können. Es sollte jedoch prinzipiell bei atypischem Verlauf eines GBS mit Zunahme der Ausfallsymptome (Paresen <M3) trotz Immunglobulintherapie respektive bei Auftreten eines Cauda-equina-Syndroms (Harnverhalt, schlaffe sensomotorische Paraparese, schlaffer Sphinktertonus) auf eine spinale Magnetresonanztomographie zum Ausschluss einer spinalen Kompression gedrängt werden.

Gemäss dem systematischen Review-Artikel von Abu-Rumeileh et al., der 73 Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertem GBS aus 52 Publikationen bis Juli 2020 einschloss, zeigten 70% der Untersuchten eine gute Prognose, meist nach Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen. Ein weniger günstiger Verlauf war assoziiert mit einem höheren Alter und einer häufiger vorausgehenden COVID-19-Pneumonie [4].

Trotz der inzwischen zahlreichen Fallbeschreibungen, Fallserien und Übersichtsarbeiten liess sich ein Zusammenhang zwischen der Schwere der COVID-19-Erkrankung und dem Auftreten respektive Verlauf eines GBS bisher nicht aufzeigen [1, 2]. Ebenfalls scheint es nicht zu einem signifikant gehäuften Auftreten von GBS-Fällen seit Ausbruch der Pandemie gekommen zu sein. Ein erst kürzlich publizierter Artikel einer Arbeitsgruppe aus England geht sogar so weit, einen kausalen Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Infektion und einem GBS auszuschliessen [8]. Die Arbeitsgruppe konnte in ihrer epidemiologischen und Kohortenstudie keinen zeitlich zusammenhängenden Anstieg zwischen beiden Erkrankungen ausmachen, zeigte darüber hinaus einen Rückgang der GBS-Fälle im Vergleich zu den Vorjahren und fand keine Überlappung der regionalen Inzidenzen beider Erkrankungen. Der Rückgang der GBS-Fälle wird vorwiegend über die Pandemiemassnahmen inklusive Lockdown mit sozialer Distanz, Tragen von Mund-Nasen-Schutz und intensiver Händehygiene und den daraus sekundär reduzierten anderen Triggern eines GBS erklärt [8]. Da dies jedoch bisher die einzige Studie mit Ergebnissen in dieser Richtung ist, sollten prospektive Studien mit grösserer Fallzahl zur definitiven Klärung eines möglichen Zusammenhangs abgewartet werden.

Da es sich beim GBS um eine ernsthafte neurologische Erkrankung handelt, ist die aktive Suche nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit einem GBS oder MFS sinnvoll. Umgekehrt sollte bei Erkrankten mit schweren COVID-19-Verläufen, die beatmet werden müssen, zumindest diskutiert werden, ob nicht ein GBS/MFS die eigentliche Ursache für die Beatmungspflicht sein könnte, vor allem wenn der radiologische Befund der Lungen nicht auf eine Organ-

schädigung deutet, die eine maschinelle Beatmung notwendig machen sollte [4]. Eine wichtige Differentialdiagnose bei Beatmeten stellt neben dem GBS die Criticall-Illness-Neuro-/Myopathie dar, die in der Regel vorwiegend motorische Ausfälle verursacht und häufig erst später im Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation auftritt [4]. Dennoch kann eine Unterscheidung der beiden Entitäten erschwert sein.

Informed consent

Ein schriftlicher Informed consent zur Publikation liegt vor.

Verdankung

Wir bedanken uns für die CT-Bilder bei den Kolleginnen und Kollegen der Radiologie der Solothurner Spitäler AG unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Carlos Buitrago Tellez.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- 1 Berlit P. S1-Leitlinie: Neurologische Manifestationen bei COVID-19: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [S1 guideline: neurological manifestations in COVID-19]. *DGNeurologie*. 2020;1–21.
- 2 Bösel J, Berlit P. Neurologische Auswirkungen von COVID-19 [Neurological effects of COVID-19]. *DGNeurologie*. 2020;1–7.
- 3 Wenting A, Gruters A, van Os Y, et al. COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:860.
- 4 Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tuman H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133–70.
- 5 Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671–83.
- 6 Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, Willison HJ. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain*. 2021;144(2):357–60.
- 7 Uncini A, Vallat J, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:1105–10.
- 8 Keddie S, Pakpoor J, Mousle C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021;144(2):682–93.
- 9 Ding X, Jiang H, Hu X, Ren H, Cai H. Guillain-Barré Syndrome and Low Back Pain: Two Cases and Literature Review. *Open Med (Wars)*. 2018;13:503–8.
- 10 Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, Blair R. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;47(3):813–7.
- 11 Morgan GW, Barohn RJ, Bazan C 3rd, King RB, Klucznik RP. Nerve root enhancement with MRI in inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):618–20.

Korrespondenz:
Monika Furlenmeier
Geriatric
Reha Rheinfelden
Salinenstrasse 98
CH-4310 Rheinfelden
M.Furlenmeier[at]
reha-rhf.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Neurologische Manifestationen einer COVID-19-Infektion können von leicht (z.B. Geschmacksverlust, Schwindel, Kopfschmerzen) bis schwer (Hirnfarkt, Enzephalitis) sein.
- Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist ein neurologischer Notfall und kann eine ernste Komplikation nach einer COVID-19-Infektion darstellen. Es kann bereits wenige Tage nach den ersten respiratorischen Symptomen auftreten.
- Bei allen Patientinnen und Patienten mit einem GBS oder Miller Fisher-Syndrom sollte eine SARS-CoV-2-Infektion ausgeschlossen werden.
- Bei schweren COVID-19-Verläufen mit Beatmungspflichtigkeit und fehlendem radiologischen Befund sollte ein GBS als Ursache diskutiert und gegebenenfalls ausgeschlossen werden.
- Führende lumbale Rückenschmerzen im Zusammenhang mit aufsteigenden Paresen (<M3) können Ausdruck eines GBS sein, erfordern jedoch eine kritische Abwägung einer ergänzenden spinalen magnetresonanztomographischen Bildgebung.