

Bildquelle: © stock.adobe.com | Vink Fan

State of the Art

SARS-CoV-2 sowie COVID-19 und neurologische Erkrankungen

Volker Limmroth
Klinik für Neurologie am Klinikum Köln-Merheim, Köln

Mit Beschreibung der ersten Infektionsfälle im Dezember 2019 in Wuhan/China wurde relativ schnell klar, dass SARS-CoV-2 im Wesentlichen schwerste respiratorische Symptome verursachen kann, viele Patienten aber auch unter neurologischen und neuropsychiatrischen Symptomen leiden. SARS-CoV-2 ist kein neurotropes Virus per Definition, kann das ZNS jedoch direkt und indirekt schädigen. Ein Großteil der neurologischen und neuropsychiatrischen Symptome entsteht jedoch als sekundäre Folge der Infektion und/oder längerer intensivmedizinischer Behandlungen. Bis jetzt sind nicht alle neurologischen Symptome ätiologisch verstanden. Diese Übersicht soll den derzeitigen Wissensstand zu neurologischen und neuropsychiatrischen Symptomen in Verbindung mit SARS-CoV-2-Infektionen wiedergeben.

Neurologische und neuropsychiatrische Symptome fielen den ärztlichen Kollegen, die bereits Anfang 2020 mit den ersten Infektionen des „severe acute respi-

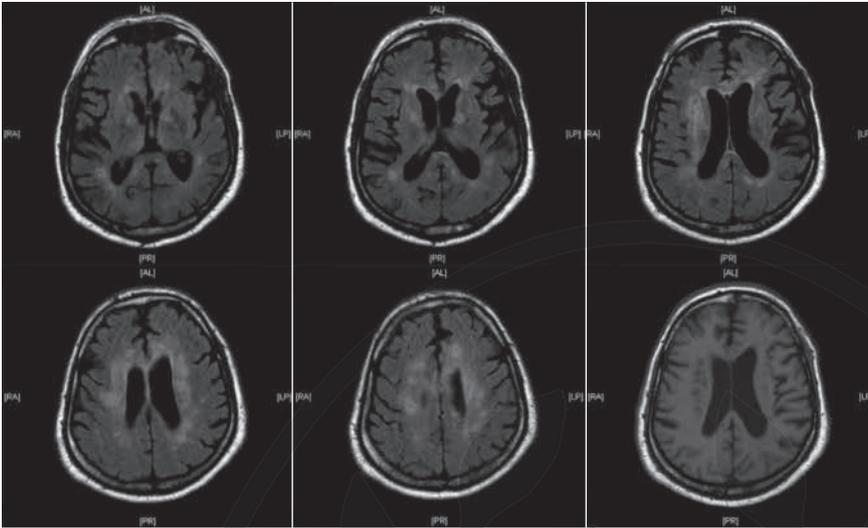
ratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) konfrontiert waren, schon frühzeitig auf. Es gibt daher zahlreiche Fallberichte aus den Epizentren der SARS-CoV-2-Erkrankung wie Wuhan, Straßburg, Norditalien, aber auch aus London und verschiedenen amerikanischen Großstädten. Die Definition neurologischer bzw. neuropsychiatrischer Symptome erfolgte allerdings nicht einheitlich.

Sofern unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel oder Übelkeit mit in die Auswertung genommen wurden, ergaben sich bei mehr als 80% der jeweiligen Fallserien neurologische oder neuropsychiatrische Symptome. Wurden jedoch ausschließlich konkrete fokale-neurologische Ausfälle und nachgewiesene strukturelle Schädigungen des peripheren oder Zentralnervensystems erfasst, war der Anteil von Patienten mit neurologischen oder neuropsychiatrischen Symptomen deutlich geringer. Ergänzend muss berücksichtigt werden, dass in der Frühphase der Pandemie Manuskripte zu den ersten Fallserien selbst in

hochrangigen Journalen oft durch keinen Review-Prozess liefen, um eine schnelle Publikation zu ermöglichen. Inzwischen sind jedoch die ersten größeren Fallserien mit neurologischen Ausfällen publiziert worden, die auf validem Datenmaterial beruhen und auch durch reguläre Review-Prozesse gelaufen sind.

SARS-CoV-2 und das Nervensystem

Mit der im Verlauf des Jahres 2020 drastisch steigenden Zahl von mit SARS-CoV-2 infizierten und erkrankten Menschen weltweit stieg auch die Zahl der Berichte über neurologische und neuropsychiatrische Symptome. SARS-CoV-2 nutzt wie auch das früher bereits aufgetretene SARS-CoV den Angiotensin-converting-enzyme-2(ACE2)-Rezeptor, um in eine Zelle zu gelangen. Da ACE2-Rezeptoren im menschlichen Gehirn auf Gliazellen und Neuronen exprimiert werden, entfachte sich zu Beginn der Pandemie die Diskussion, ob die Einnahme von ACE-Hemmern oder auch Angiotensin-Rezeptor-Blockern (AR-Blocker) die Infektion



► **Abb. 1** Exemplarisch sei hier der Fall eines 57-jährigen COVID-19-Patienten dargestellt, der aufgrund seiner Hypoxie und Dyspnoe 30 Tage beatmet werden musste. Als vaskuläre Risikofaktoren bestanden eine arterielle Hypertonie, ein grenzwertiger Diabetes Typ 2, eine Adipositas und ein Nikotinkonsum mit etwa 25 Packyears. Bei Extubation war eine deutlich prolongierte Aufwachphase mit weiter bestehender Desorientierung auffällig. Das MRT des Kopfes zeigte umfangreiche, insbesondere periventriculär gelegene Signalalterationen.

als solche, aber insbesondere die Entwicklung neurologischer Symptome beeinflussen könnte.

Merke

Inzwischen zeigten mehrere valide Studien, dass die Einnahme von ACE-Hemmern oder AR-Blockern weder die Entwicklung von COVID-19 bzw. den Verlauf begünstigt oder verschlechtert noch vor der Infektion oder der Erkrankung selber schützt [1–3].

Potenzielle Schädigungsmechanismen

Grundsätzlich könnte das Virus nach derzeitiger Vorstellung das Nervensystem über 4 potenzielle Mechanismen schädigen, die sich theoretisch auch überlappen könnten. Zum einen könnte die virale Schädigung der Nervenzellen über einen direkten Kontakt verursacht werden, ähnlich der Herpes-simplex-Enzephalitis. Allerdings gibt es bisher, von wenigen Einzelfallberichten abgesehen, keine Hinweise darauf, dass das Virus direkt in das zentrale oder auch periphere Nervensystem eindringt und dieses schädigt. Die häufig beobachtete Anosmie in der Frühphase der SARS-CoV-2-Infektionen wurde in diesem Zusammenhang als Zeichen einer Bulbus-olpactorius-Schädi-

gung diskutiert, die als „Eintrittspforte“ ins zentrale Nervensystem (ZNS) mit der Folge direkter enzephalitischer Entzündungen dienen könnte [4, 5]. Diese These ist bisher jedoch nicht belegt.

Darüber hinaus konnten die bisher publizierten Liquoranalysen bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten, die schwere Verläufe mit neurologischen Symptomen entwickelten, weder SARS-CoV-2 per PCR (polymerase chain reaction) noch eine intrathekale Antikörpersynthese nachweisen [6, 7]. Allerdings wurden in kleinen Berliner Kohorten intrathekale neuronale oder gliale Autoantikörper dokumentiert [7].

Der zweite und aus heutiger Sicht wesentlich plausiblere Schädigungsmechanismus kommt sekundär durch die im Verlauf der Erkrankung hyperstimulative immunologische Antwort in Form einer toxischen Zytokin-Ausschüttung („cytokine storm“) [1] zum Tragen. Zytokine als Folge einer immunologischen Aktivierung können vielfältige Effekte haben, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sind mit akut nekrotisierenden Enzephalopathien assoziiert, die bereits vereinzelt berichtet worden sind [8].

Merke

Die Tatsache, dass bisher – anders als erwartet – keine eindeutigen Hinweise dafür vorliegen, dass immunsupprimierte Patienten besonders schwere Verläufe aufweisen, könnte ein indirekter Hinweis dafür sein, dass Immunsuppressiva exzessive Zytokinsynthesen unterdrücken und damit möglicherweise für die zweite Phase der Infektion einen gewissermaßen „protektiven“ Effekt haben [9].

Ein dritter Schädigungsmechanismus könnte durch die primäre Immunantwort selbst im Sinne einer „unintended host immune response“ nach der akuten Infektion entstehen. Klassische klinische Beispiele auf neurologischem Fachgebiet sind das Guillain-Barré-Syndrom (GBS oder AIDP) und das Miller-Fisher-Syndrom, über die inzwischen mehrfach bei COVID-19-Patienten berichtet worden ist [10, 11]. Allerdings ist dieser Mechanismus infektiologisch bei verschiedenen Erregern bekannt und wäre nicht unbedingt COVID-19-spezifisch.

Der vierte Schädigungsmechanismus könnte indirekt durch die systemischen Effekte der Erkrankung selbst verursacht werden. Ein hoher Prozentsatz von Patienten, die längere Zeit intensivmedizinisch betreut werden müssen, weist im Verlauf ihrer Grunderkrankung neurologische Sekundärerkrankungen des zentralen und auch peripheren Nervensystems auf, wie Enzephalopathien oder Critical-illness-Neuropathien oder -Myopathien. Ein Großteil der bisher berichteten neurologischen Syndrome scheint aus diesem Mechanismus zu resultieren. Nicht unwahrscheinlich ist schließlich auch, dass sich insbesondere der zweite und vierte Mechanismus bei zahlreichen Patienten überlappen.

Neurologische Symptome

Die erste große Fallserie aus China [12] mit 1099 bestätigten COVID-19-Patienten beschrieb allgemeine klinische Charakteristika, u. a. auch neurologische/neuropsychiatrische Symptome, analysierte diese allerdings nicht im Detail. Demnach wiesen 13,6% der Patienten Kopfschmerzen, 38,1% eine Fatigue-

Symptomatik, 14,9% Myalgien und Arthralgien und 1,4% „zerebrovaskuläre Erkrankungen“ auf. Die Prävalenz der Symptome war im Wesentlichen unabhängig von der Schwere des Verlaufs. Nur die zerebrovaskulären Ereignisse waren bei den schweren Verläufen knapp doppelt so häufig wie bei den leichten Verläufen (2,3 vs. 1,2%).

Mao et al. [13] veröffentlichten die erste Kohorte mit einer detaillierten Charakterisierung neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome. Von den ersten 214 zwischen Mitte Januar und Mitte Februar in Wuhan komplett erfassten, an „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) erkrankten Patienten, zeigten 36,4% (78 Patienten) neurologische Symptome. Davon wiesen 46% (36 Patienten) Benommenheit, 35% (28 Patienten) Kopfschmerzen, 19% (16 Patienten) eine veränderte Bewusstseinslage und 7,6% (6 Patienten) akute vaskuläre Ereignisse wie zerebrale Ischämien auf. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einem epileptischen Anfall. Interessanterweise war auch das periphere Nervensystem bei einigen Patienten betroffen. So berichteten 29% (23 Patienten) Geschmacks- oder Geruchsstörungen. Bei dieser Fallserie sollte berücksichtigt werden, dass Symptome wie Benommenheit oder Kopfschmerzen häufig mit anderen Symptomen wie hohem Fieber einhergingen und sich daher Symptomgruppen nicht selten auch gegenseitig begünstigen und Prävalenzen damit anstiegen.

Ein kurzer Bericht aus Straßburg [6] über 58 konsekutive, zwischen Anfang März und Anfang April stationär aufgenommene Patienten beschrieb bei 14% (8 Patienten) neurologische Symptome bei Aufnahme, aber bei 69% (40 Patienten) neurologische/neuropsychiatrische Symptome im Verlauf der stationären Behandlung – insbesondere Agitation und Verwirrheitszustände, die aber am ehesten im Zusammenhang mit der intensivmedizinischen Behandlung standen. Darüber hinaus wiesen 67% (39 Patienten) diffuse Zeichen von Schädigungen kortikospinaler Bahnen wie gesteigerte Muskel-eigenreflexe, Fußklonie oder Pyramidenbahnzeichen auf. Bei 8 von 13 Patienten, die zerebrale Kernspintomografien bei

V. a. unklare enzephalopathische Symptome erhielten, zeigten sich leptomenigeale Anreicherungen. Bei 11 dieser Patienten war eine bifrontale Hypoperfusion in der entsprechenden Gewichtung nachweisbar, und 2 Patienten zeigten kleinere Ischämien. Die Untersuchungen konnten jedoch nicht klären, welcher dieser kernspintomografischen Befunde primär mit der SARS-CoV-2-Infektion, mit einer Critical-illness-Enzephalopathie oder auch mit Entzugssymptomen nach Absetzen und Ausschleichen der sedierenden Medikation assoziiert werden konnte. Die im Übrigen nur bei wenigen Patienten (n=7) durchgeführte Liquordiagnostik blieb unergiebig. Der Nachweis des Virus im Liquor durch RT-PCR gelang bei keinem Patienten.

Eine weitere Fallserie aus Wuhan [14] untersuchte bei insgesamt 221 konsekutiv bestätigten COVID-19-Fällen von Januar bis Februar 2020 akute zerebrovaskuläre Ereignisse (ZVE) und verglich klinische Aspekte, Therapie und Verlauf mit COVID-19-Patienten ohne zerebrovaskuläre Ereignisse. Insgesamt erlitten knapp 6% (13 Patienten) zerebrale Ischämien (5%), Sinusvenenthrombosen (0,5%) oder intrazerebrale Blutungen (0,5%). Erwartungsgemäß waren Patienten mit ZVE ca. 20 Jahre älter als Patienten ohne ZVE (71,6±15,7 vs. 52±15,3 Jahre) und wiesen signifikant häufiger klassische Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes oder bereits andere Ereignisse in der Anamnese auf. Auch die Mortalität war höher als in der Gruppe ohne ZVE.

Ein kurzer Review [15] von insgesamt 6 Fallserien (darunter auch die beiden oben referierten) erbrachte keine weiteren spezifischen Aspekte.

Ein ausführlicher Bericht aus dem National Hospital, Queen Square, London, berichtet über eine Serie von 43 an COVID-19 erkrankten Patienten mit neurologischen oder neuropsychiatrischen Symptomen [11]. Anhand von klinischen, neuroradiologischen, neurophysiologischen und paraklinischen Befunden wurden 5 Diagnosegruppen erstellt:

- Enzephalopathien (10/43), wobei die Patienten überwiegend unter neuropsychiatrischen Symptomen wie Delire

oder Psychosen litten, jedoch keine eindeutigen Auffälligkeiten in der Kernspintomografie des Kopfs oder in der Liquordiagnostik zeigten

- inflammatorische ZNS-Syndrome (12/43) einschließlich Enzephalitis (2/12 para- oder postinfektiös), akuter disseminierter Enzephalomyelitis (9/12) mit Hämorrhagien (5/9), Nekrosen (1/9), Myelitiden (2/9) oder einer isolierten Myelitis (1/9)
- zerebrale Ischämien (8/43) assoziiert mit prothrombotischen Zuständen, insbesondere Thromboembolien
- periphere neurologische Störungen wie Guillain-Barré-Syndrome (7/8) und einem Fall einer sonstigen zentralnervösen Plexopathie der Arme (1/8)
- sonstige zentralnervöse Störungen (5/43).

Merke

Die Autoren des Berichts aus dem National Hospital, Queen Square, London, weisen darauf hin, dass die neurologischen Komplikationen der SARS-CoV-2-Infektion Ähnlichkeiten mit früheren Coronavirus-Epidemien haben, insbesondere mit dem „severe acute respiratory syndrome“ (SARS) von 2003 sowie mit dem „middle east acute respiratory syndrome“ (MERS) von 2012. Die damaligen Fälle umfassten Enzephalopathien, Enzephalitiden und sowohl ischämische wie hämorrhagische Schlaganfälle durch Hyperkoagulopathien, Sepsis sowie Vaskulitiden und GBS [16]. Allerdings waren die Zahlen der damals infizierten Patienten deutlich geringer als in diesem Jahr mit SARS-CoV-2.

Neurologische Vorerkrankungen

Eine amerikanische Arbeitsgruppe [17] analysierte insgesamt 22 Studien, von denen 19 retrospektiv neurologische Komplikationen im Rahmen von COVID-19 untersuchten, aber auch den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit bereits vorbestehenden neurologischen Erkrankungen. Aus den Veröffentlichungen waren von insgesamt 4014 stationär behandelten Patienten 322 (8%) zu identifizieren, die bereits an einer neurologischen Vorerkrankung litten. Das Hauptproblem der Auswertung war jedoch die Hetero-

genität der Daten, da unterschiedliche Scores, Definitionen und Schwerpunkte genutzt und gesetzt wurden.

Insgesamt waren Kopfschmerzen das am häufigsten in allen 22 Studien erwähnte Symptom. Als Vorerkrankungen bestanden u. a. zerebrale Ischämien, epileptische Anfälle, Enzephalitiden, Zustand nach Koma oder Bewusstlosigkeit, zerebrale Ödeme, Zustand nach intrazerebralen Blutungen oder Subarachnoidalblutungen, Migräne, Neuropathien oder Myasthenia und Demenz oder neurokognitive Erkrankungen. Vier Studien konnten dabei eindeutig zeigen, dass Patienten mit COVID-19, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, im Durchschnitt älter und männlichen Geschlechts waren sowie eine bereits vorhandene Komorbidität, insbesondere zerebrovaskuläre Erkrankungen, aufwiesen. Statistisch gesehen war die Mortalität bei Patienten, die unter COVID-19 eine Pneumonie entwickelt hatten, höher, wenn sie bereits an einer zerebrovaskulären Erkrankung litten.

Aus Italien liegen Fallserien zu Multiple-Sklerose(MS)-Patienten vor, die an COVID-19 erkrankten. Die größte Fallserie [18] berichtet über 232 MS-Patienten, von denen 57 positiv auf SARS-CoV-2 getestet waren und 175 Patienten ohne Virusnachweis, die aber klinische Symptome für COVID-19 aufwiesen. Aus dieser Kohorte erkrankten 10 Patienten (4%) schwer bis kritisch. Von diesen 10 Patienten verstarben 5 Patienten, wovon wiederum 4 unter vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder anderen Komorbiditäten wie Hepatitis oder Tuberkulose litten. Nur einer dieser Patienten war zuvor mit einer Immuntherapie (Rituximab) behandelt worden. Die 4 anderen verstorbenen Patienten hatten keine Immuntherapie erhalten. Alle 5 schwer erkrankten Patienten, die überlebten, hatten eine Immuntherapie erhalten (2-mal Ocrelizumab, Glatiramer, Fingolimod, Natalizumab), litten jedoch von 1 Fall mit Adipositas abgesehen unter keinen vaskulären Risikofaktoren und waren im Durchschnitt ca. 10 Jahre jünger als die 5 verstorbenen Patienten. Trotz der geringen Fallzahl erschienen auch hierbei vaskuläre

re Komorbiditäten entscheidender für den klinischen Verlauf zu sein als eine zuvor verabreichte Immuntherapie.

Für andere neurologische Indikationsbereiche liegen von Einzelfallberichten abgesehen derzeit noch keine Auswertungen größerer Kohorten vor.

Merke

Die bisherigen Kohortenstudien geben zurzeit keine Hinweise darauf, dass Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, anderen neurologischen Erkrankungen oder demenziellen Entwicklungen häufiger von COVID-19 betroffen sind. Für den jeweiligen Verlauf erscheinen wie bei anderen Erkrankungen auch im Wesentlichen vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten entscheidend zu sein.

COVID-19: Konsequenzen auf die Therapie

Eine aktuelle Arbeit [19] analysiert die Schlaganfallversorgung in Frankreich, Italien und Deutschland in den ersten Monaten der COVID-19-Pandemie. In Italien und Frankreich war die Versorgung von Schlaganfallpatienten nicht mehr flächendeckend gewährleistet und nur in einigen Zentren gesichert. Hauptgrund für diese Unterversorgung war die Umwandlung vieler Stroke-Units zu COVID-19-Stationen. In Deutschland konnte die Schlaganfallversorgung wiederum aufgrund des späteren und dann mildereren Verlaufs in den Stroke-Units fast überall aufrechterhalten werden. Allerdings zeigte sich in allen 3 Ländern die Tendenz, dass Patienten mit transient-ischämischen Attacken (TIAs) oder nur milden Initialsymptomen nicht oder erst verspätet vorstellig wurden, weil sie den primären Gang in eine Notaufnahme verhindern wollten.

Bereits frühzeitig meldeten sich verschiedene Arbeitsgruppen und Kommissionen von Fachgesellschaften, die zur Verwendung der einzelnen Immuntherapeutika in der Therapie der MS Stellung bezogen. Dabei wurde insbesondere dargestellt, mit welchen Medikamenten auch während der Pandemie Neueinstellungen erfolgten bzw. bestehende Therapien fort-

gesetzt werden sollten [20]. Bis auf einzelne Abweichungen waren die Empfehlungen deckungsgleich und änderten an den prä-COVID-19 geltenden Therapiealgorithmen wenig.

Merke

Als völlig unbedenklich (very low risk) hinsichtlich Neueinstellung und Therapiefortsetzung gelten Interferonpräparate, Glatirameracetat und Teriflunomid. Als unbedenklich (low risk) werden Dimethylfumarat und Natalizumab eingestuft. Als vertretbar (intermediate risk) werden die S1P-Modulatoren (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod) und Cladribin eingestuft. Als risikoreich (high risk) werden Mitoxantron und Alemtuzumab gesehen, und von Neueinstellungen wird abgeraten.

Eine Stellungnahme der American Academy of Neurology liegt inzwischen auch für die Behandlung von Epilepsien vor. Hierbei ändern sich die therapeutischen Algorithmen nicht. Besondere Beachtung sollte lediglich möglichen medikamentösen Interaktionen zwischen einzelnen Antikonvulsiva und Virustatika bzw. Antibiotika geschenkt werden [21], ebenso wie der Vermeidung stationärer Aufnahmen und Vorstellungen in Notaufnahmen.

COVID-19 und Neurologie – das Fazit

- SARS-CoV-2 ist kein neurotropes Virus, kann jedoch schwere Schäden im zentralen wie peripheren Nervensystem insbesondere bei längerer Erkrankung verursachen.
- Die mit Abstand häufigsten Symptome auf neurologischem und neuropsychiatrischem Gebiet sind Kopfschmerzen, Anosmie, Fatigue (auch nach überstandener Erkrankung) und Myalgien. Schwere Symptomkomplexe wie zerebrale Ischämien, Sinusvenenthrombosen, Enzephalopathien, Enzephalitiden oder auch epileptische Anfälle werden deutlich seltener berichtet und bewegen sich statistisch im unteren einstelligen Bereich.

- Zerebrale Ischämien und Sinusvenenthrombosen entstehen offensichtlich durch eine sekundär erhöhte koagulopathische Grundaktivität im Rahmen der Infektion oder auch septischer Zustände.
- Patienten, die vaskuläre Komplikationen wie zerebrale Ischämien erleiden, weisen in den meisten Fällen bereits vaskuläre Komorbiditäten auf und sind im Durchschnitt älter.
- Eine englische Studie weist darauf hin, dass die Charakteristika neurologischer Syndrome den klinischen Charakteristika früherer Pandemien wie SARS-CoV 2003 oder MERS 2012 ähneln.
- Bei länger erkrankten, intensivmedizinisch behandelten oder beatmeten Patienten zeigen sich in etwa 10 % der Fälle enzephalopathische Veränderungen, die nicht primär ischämisch, sondern eher entzündlich-degenerativ sind und deren pathophysiologische Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind.
- Epileptische Anfälle werden vergleichsweise selten berichtet und treten meist im Zusammenhang von Enzephalitiden oder hohem Fieber auf.
- In Deutschland – anders als in südeuropäischen Ländern – scheint die Schlaganfallversorgung durch COVID-19 nicht signifikant beeinträchtigt worden zu sein. Allerdings neigten Patienten mit TIA oder milder Symptomatik zu einer verspäteten Vorstellung in der Notaufnahme.
- Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen häufiger an COVID-19 erkrankten als Patienten ohne neurologische Erkrankungen.
- Die meisten therapeutischen Algorithmen für neurologische Erkrankungen werden durch COVID-19 nicht tangiert.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Volker Limmroth
Klinik für Neurologie am Klinikum
Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln
LimmrothV@kliniken-koeln.de

Literatur

- [1] Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621
- [2] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2441–2448. doi:10.1056/NEJMoa2008975
- [3] Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2431–2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923
- [4] Gandhi S, Srivastava AK, Ray U et al. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 1379–1381. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00217
- [5] Lucchese G, Flöel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102556. doi:10.1016/j.autrev.2020.102556
- [6] Helms J, Kremer S, Merdji H et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268–2270. doi:10.1056/NRJMoa2008597
- [7] Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.07.01.20143214
- [8] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology* 2020; 296: E119–E120. doi:10.1148/radiol.2020201187
- [9] Giovanonni G. Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 102135. doi:10.1016/j.msard.2020.102135
- [10] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574–2576. doi:10.1056/NEJM2009191
- [11] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020: awaa240. doi:10.1093/brain/awaa240
- [12] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [13] Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1–9. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [14] Li Y, Li M, Wang M et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020; 2: svn-2020-000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
- [15] Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
- [16] Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 113–119
- [17] Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology* 2020; 95: 77–84. doi:10.1212/WNL.00000000000009673
- [18] Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020; 19: 481–482. doi:10.1016/S1474-4422(20)30147-2
- [19] Bersano A, Kraemer M, Touzé E et al. Stroke care during the COVID-19 pandemic: experience from three large European countries. *Eur J Neurol* 2020. 10.1111/ene.14375. doi:10.1111/ene.14375
- [20] Giovanonni G, Hawkes C, Lechner-Scott J et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 102073. doi:10.1016/j.msard.2020.102073
- [21] French JA, Brodie MJ, Caraballo R et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94: 1032–1037. doi:10.1212/WNL00000000009632