



Rapid Review

## COVID-19: Manifestationen im Zentralnervensystem

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Verena Mayr, Dr.<sup>in</sup> Anna Glechner

[https://www.ebminfo.at/covid19\\_Manifestationen\\_im\\_Zentralnervensystem](https://www.ebminfo.at/covid19_Manifestationen_im_Zentralnervensystem)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Mayr V., Glechner A., COVID-19: Manifestationen im Zentralnervensystem: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; Mai 2020. Available from:

[https://www.ebminfo.at/covid19\\_Manifestationen\\_im\\_Zentralnervensystem](https://www.ebminfo.at/covid19_Manifestationen_im_Zentralnervensystem)

# Anfragen / PIKO-Fragen

1.) Treten im Rahmen von COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) zentralnervöse Symptome bzw. zerebrovaskuläre Komplikationen auf? 2.) Kommt es zu einem Eindringen des Virus in das Zentralnervensystem (ZNS) oder sind allfällige neurologische Manifestationen als parainfektios zu werten?

## Ergebnisse

### Studien

Wir fanden zwei retrospektive Beobachtungsstudien mit insgesamt 279 Personen aus dem Jahr 2020, die zentralnervöse bzw. zerebrovaskuläre Komplikationen bei COVID-19 beschreiben [1-3]. Zudem stießen wir auf eine derzeit laufende Studie der Ictal Group, die 250 PatientInnen umfassen soll und die Prävalenz von akuter Enzephalopathie bei schwer erkrankten COVID-19-PatientInnen untersucht.[4]

### Resultate

- **Neurologische Symptomatik betreffend ZNS:** Eine retrospektive Studie aus Wuhan veröffentlichte ihre Ergebnisse nach zwei Beobachtungszeiträumen. Teil 1 von Mao et al. mit 214 COVID-19-PatientInnen berichtete, dass bei 24,8 Prozent (53 von 214) während der COVID-19-Erkrankung ZNS-Symptome auftraten [1]. Am häufigsten waren Schwindel (16,8 Prozent: 36 von 214), Cephalaea (13,1 Prozent: 28 von 214) und Bewusstseinsstörungen (7,5 Prozent: 16 von 214). Davon waren schwer Erkrankte (30,7 Prozent: 27 von 88 Personen) häufiger betroffen als PatientInnen mit mildem Verlauf (20,6 Prozent: 26 von 126 Personen; RR [Relatives Risiko]: 1,49; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,93–2,37). Eine andere Studie aus Frankreich untersuchte ausschließlich COVID-19-PatientInnen, die auf der Intensivstation behandelt wurden [3]. 40 von 58 Personen (69 Prozent) waren agitiert, sobald die Sedierung reduziert wurde, und 39 PatientInnen (67 Prozent) zeigten positive Pyramidenbahnzeichen. Von 45 zum Zeitpunkt der Veröffentlichung entlassenen PatientInnen wiesen 15 (33 Prozent) ein Dysexekutiv-Syndrom auf.
- **Zerebrovaskuläre Komplikationen:** In beiden Beobachtungsstudien wurden zerebrovaskuläre Komplikationen beschrieben. In Teil 2 der Studie aus Wuhan wurde berichtet, dass 5,8 Prozent (13 von 221 Personen) ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten [2], während von den IntensivpatientInnen der Studie aus Frankreich 5,2 Prozent (3 von 58) betroffen waren. Die chinesische Studie zeigte, dass ältere Personen (71,6 ± 15,7 Jahre vs. 52,1 ± 15,3 Jahre,  $p < 0,05$ ) oder solche mit schwerem COVID-19-Krankheitsverlauf (84,6 vs. 39,9 Prozent,  $p < 0,01$ ) häufiger ein zerebrovaskuläres Ereignis hatten. Gleiches gilt für Personen mit Risikofaktoren wie Hypertonie (69,2 vs. 22,1 Prozent,  $p < 0,001$ ), Diabetes (46,2 vs. 12 Prozent,  $p = 0,004$ ) oder vormaligem kardio-zerebrovaskulären Ereignis (23,1 vs. 6,7 Prozent,

p=0,07). Konträr zu den Beobachtungsstudien war das Alter in einer Fallserie von fünf COVID-19-PatientInnen mit Schlaganfall wesentlich niedriger (33 bis 49 Jahre) [5].

- **Enzephalitiden:** Die inkludierten Studien beschrieben keine Enzephalitiden. In der französischen Studie wurden sieben Liquorproben entnommen; in keiner ließ sich mittels PCR-Tests SARS-CoV2 nachweisen [3]. Es kann lediglich auf eine Fallstudie verwiesen werden, die eine Meningoenzephalitis im Zusammenhang mit COVID-19 beschrieb; dabei war der Liquor des Patienten im PCR-Test auf SARS-CoV-2 positiv.[6]

Im Rahmen von COVID-19 kommt es zu unterschiedlichen neurologischen Manifestationen. Es besteht jedoch derzeit unzureichende Evidenz, ob die neurologischen Komplikationen vom Virus direkt verursacht werden oder durch parainfektiose Mechanismen zustande kommen.

## Vertrauen in das Ergebnis

### Neurologische Komplikationen bei COVID-19



1 von 3 = **niedrig**

Im Rahmen von COVID-19 treten neurologische Komplikationen auf. Um die Validität der Häufigkeiten zu steigern, bedarf es größerer Kohorten.

### Neurologische Komplikationen: durch COVID-19 verursacht oder parainfektios?



0 von 3 = **insuffizient**

Ob das Virus in das ZNS eindringt oder ob die beobachteten neurologischen Komplikationen als parainfektios zu werten sind, bleibt unklar.



Studien		Risiko für Bias	COVID-19 Erkrankte		Vertrauen in das Ergebnis (Frage 1)
			zentralnervöse Symptomatik	zerebrovaskuläre Komplikationen	
Mao L 2020 [1],  Li Y 2020 [2]	eine retrospektive Beobachtungsstudie mit zwei Auswertungszeitpunkten N <sub>1</sub> =214 (schwerer Verlauf N=88) N <sub>2</sub> =221 (schwerer Verlauf N=94)	gering bis moderat	N <sub>1</sub> : insgesamt: 24,8% (53 von 214) bei schwerem Verlauf: 30,7% (27 von 88) häufige Symptome: Schwindel – 16,8% (36 von 214), Cephalea – 13,1% (28 von 214), Bewusstseinstäubung – 7,5% (16 von 214)	N <sub>2</sub> : insgesamt: 5,8% (13 von 221) bei schwerem Verlauf: 11,7% (11 von 94)	 a, b
Helms J 2020 [3]	retrospektive Beobachtungsstudie N=58 Behandlung auf Intensivstation	hoch	84,5% (49 von 58) häufige Symptome: Agitiertheit – 68,97% (40 von 58), Dysexekutiv-Syndrom – 35,9% (14 von 39), positive Pyramidenbahnzeichen – 67,2% (39 von 58)	5,2 % (3 von 58)	 b, c

Tabelle 1: zentralnervöse Manifestationen von SARS-CoV2

Punkteabzug wegen: <sup>a</sup> moderaten Bias-Risikos: keine Angaben über neurologische Vorerkrankungen, <sup>b</sup> Studiendesigns, <sup>c</sup> hohen Bias-Risikos: keine Angabe über Vorerkrankungen



**hoch**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



**moderat**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**niedrig**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



**insuffizient**

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, COVID-19 Research Articles Downloadable Database, WHO COVID-19 Database, Cochrane Library und Epistemonikos. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH-System (Medical-Subject-Headings-System) der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 15. April 2020. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zu diesem Thema zusammen, die in den genannten Datenbanken durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>.

# Einleitung

COVID-19 ist eine sich rasch ausbreitende zoonotische Infektionskrankheit, die vom Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2) ausgelöst wird [8]. Am 31. Dezember 2019 wurde der WHO der erste Fall von COVID-19 aus Wuhan (Provinz Hubei, China) gemeldet. Bereits am 30. Januar 2020 erklärte die WHO den globalen Gesundheitsnotstand, am 11. März 2020 wurde COVID-19 zur Pandemie deklariert [9].

Klinisch präsentiert sich COVID-19 vorwiegend als Infektion der oberen und der unteren Atemwege mit Fieber, Husten, Atemnot und mit Infiltraten im Lungenröntgen. Die Pneumonie und folglich das Ausbilden eines akuten Atemnotsyndroms sind die häufigsten schweren Manifestationen der Erkrankung [10]. Mit Zunahme der Anzahl der Infizierten wurden differenziertere Daten zur Symptomatik bekannt. So erfolgte die Veröffentlichung von Studien u. a. zu neurologischen Manifestationen wie dem Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns [11], aber auch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Enzephalitiden oder Schlaganfällen [6, 12, 13]. Grundlegend ist hierbei die Frage, ob das Virus die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, ob es via Nervenstränge in das ZNS gelangt und es so zu einer direkten Einwirkung auf das ZNS kommt oder ob diese neurologischen Manifestationen als parainfektios zu werten sind. Bei früheren, ebenso von Coronaviren ausgelösten Krankheitsepidemien wie SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) oder MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ließen sich neurologische Schäden des ZNS beobachten. Bei SARS konnte der Erreger mittels PCR im Liquor sowie im Hirngewebe nachgewiesen werden [14, 15]. Um sich der Antwort auf diese Frage in Bezug auf COVID-19 anzunähern, suchten wir für den vorliegenden Rapid Review nach Studien, die Manifestationen im Zentralnervensystem bei COVID-19 untersuchten.

# Resultate

## Studien

Aufgrund der Neuartigkeit der Erkrankung und ihrer raschen Ausbreitung wurden Beobachtungsstudien miteinbezogen. Bei unserer Suche fanden wir zwei retrospektive Beobachtungsstudien mit insgesamt 279 COVID-19-PatientInnen aus dem Jahr 2020 [1-3]. Diese Studien hatten jeweils einen anderen Fokus: Eine retrospektive Studie aus Wuhan veröffentlichte ihre Ergebnisse in zwei Publikationen. Teil 1 von Mao et al. erfasste allgemein neurologische Manifestationen im Rahmen von COVID-19-Erkrankungen [1], in Teil 2 von Li et al., der sieben weitere Personen einschloss, wurden zerebrovaskuläre Komplikationen beschrieben [2]. Eine französische Studie untersuchte ausschließlich auf der Intensivstation untergebrachte COVID-19-PatientInnen und legte das Hauptaugenmerk auf enzephalopathische Syndrome [3]. Zudem läuft derzeit eine Studie der Ictal Group, die 250 Personen umfassen soll und der Prävalenz von akuter Enzephalopathie bei schwer erkrankten COVID-19-PatientInnen nachgeht [4].

Die Studie aus Wuhan fokussierte allgemein neurologische Manifestationen inklusive zerebrovaskulärer Komplikationen bei 221 stationär aufgenommenen COVID-19-PatientInnen von 16. Januar bis 29. Februar 2020 in Wuhan, China [1, 2]. Die Daten von 214 der 221 PatientInnen wurden in einer ersten Publikation veröffentlicht [1], hinzu kamen in einer Folgepublikation sieben weitere Personen, außerdem wurde die Beobachtungsdauer um zehn Tage verlängert [2]. NeurologInnen erhoben retrospektiv die Daten von 221 PatientInnen und gliederten die Outcomes – je nachdem, ob sie das zentrale Nervensystem (ZNS), das periphere Nervensystem (PNS) oder das muskuloskelettale System betrafen. Das mittlere Alter insgesamt (SD) lag bei 53,3 Jahren (+-15,9 Jahre), 131 Personen (40,7 Prozent) waren weiblich. 85 Personen (38,5 Prozent) wiesen mindestens eine der folgenden Vorerkrankungen auf: arterielle Hypertonie (55 Personen; 24,9 Prozent), Diabetes (31 Personen; 14,0 Prozent), Krebs (14 Personen; 6,3 Prozent) und – in diesem Zusammenhang besonders zu erwähnen – kardio-zerebrovaskuläre Erkrankungen (17 Personen; 7,7 Prozent). Basierend auf den Guidelines der American Thoracic Society wurden von den insgesamt 221 PatientInnen der Studie 94 (42,5 Prozent) als schwerkrank und 127 (57,5 Prozent) als nicht schwerkrank eingestuft. Verglichen mit den PatientInnen ohne schweren Krankheitsverlauf waren jene mit schwerem Krankheitsverlauf älter, hatten häufiger Grunderkrankungen (insbesondere arterielle Hypertonie) und zeigten weniger typische COVID-19-Symptome (z. B. Husten, Fieber).

Im April 2020 wurde im New England Journal of Medicine (NEJM), eingebettet in einen „letter to the editor“ (Leserbrief), eine retrospektive Beobachtungsstudie aus Frankreich mit 58 auf einer Intensivstation behandelten PatientInnen veröffentlicht [3]. Der Fokus der Studie lag auf enzephalopathischen Symptomen. Die Kürze der Publikationsform lässt allerdings nur eine begrenzte Datenentnahme zu. Die Population bestand aus COVID-19-PatientInnen mit bereits ausgeprägtem akuten Atemnotsyndrom (ARDS). Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren. Sieben Personen wiesen eine neurologische Vorerkrankung auf, wie unter anderem TIA (transitorische ischämische Attacke), fokale Epilepsie oder eine leichte kognitive Beeinträchtigung.

Manifestationen einer Erkrankung im Zentralnervensystem erweisen sich als heterogene Gruppe und unterliegen unterschiedlichen Pathomechanismen. Daher wurden die Outcomes aufgeteilt, und zwar in „neurologische Symptomatik betreffend ZNS“, „zerebrovaskuläre Komplikationen“ und „Enzephalitiden“.

## Neurologische Symptomatik betreffend ZNS

Die chinesische Studie aus Wuhan berichteten in ihrer ersten Publikation darüber, dass 36,4 Prozent der PatientInnen (78 von 214) während der COVID-19-Erkrankung neurologische Symptome und etwa 25 Prozent (53 von 214) Symptome hatten, die das zentralnervöse System betrafen. Einschränkungen des Geruchs- und des Sehens wurden gesondert angeführt: Insgesamt litten elf PatientInnen (6,1 Prozent) an einer Beeinträchtigung des Geruchsinnes und drei Personen (1,4 Prozent) an einer des Sehens. Kategorien innerhalb der das ZNS betreffenden Symptome waren Schwindel (16,8 Prozent; 36 von 214), Cephalaea (13,1 Prozent; 28 von 214), Bewusstseinsstörungen (7,5 Prozent; 16 von 214), akute zerebrovaskuläre Erkrankung (2,8 Prozent; 6 von 214), Ataxie (0,5 Prozent; 1 von 214) und Krampfanfälle (0,5 Prozent; 1 von 214). Diese ZNS-Symptome traten häufiger in der Gruppe der schwer Erkrankten auf (30,7 Prozent; 27 von 88) als in jener der nicht schwer Erkrankten (20,6 Prozent; 26 von 126 Personen); insbesondere handelte es sich dabei um akute zerebrovaskuläre Ereignisse (5,7 vs. 0,8 Prozent,  $p=0,03$ ) und Bewusstseinsstörungen (14,8 vs. 2,4 Prozent,  $p<0,001$ ). Diese beiden Kategorien unterschieden sich von den anderen auch hinsichtlich des Zeitpunktes ihres Einsetzens: Während sich die anderen ZNS-Symptome im Durchschnitt bereits in den ersten zwei Tagen des Krankenhausaufenthalts äußerten, traten akute zerebrovaskuläre Ereignisse bzw. Bewusstseinsstörungen im Mittel nach acht bzw. neun Tagen auf.

Die französische Beobachtungsstudie von Helms et al. richtete den Fokus auf Symptome einer akuten Enzephalopathie im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von COVID-19 [3]. Von 58 Personen waren 40 (69 Prozent) agitiert, sobald die Sedierung reduziert wurde, und 39 (67 Prozent) zeigten positive Pyramidenbahnzeichen. Von den 45 zum Zeitpunkt der Veröffentlichung entlassenen PatientInnen wiesen 15 (33 Prozent) ein Dysexekutiv-Syndrom auf. Insgesamt wurden acht Personen mittels Elektroenzephalographie (EEG) untersucht, die lediglich unspezifische Allgemeinveränderungen ergab. Sieben PatientInnen mit neurologischer Symptomatik wurden lumbalpunktiert, doch in keinem Fall ließ sich dabei SARS-CoV-2 im Liquor nachweisen.

Nähere Informationen über die Prävalenz von akuter Enzephalopathie bei schwer erkrankten COVID-19-PatientInnen in intensivmedizinischer Behandlung könnte eine derzeit laufende Studie der Ictal Group liefern [4]. Sie soll 250 PatientInnen umfassen und neue Erkenntnisse zu Morbidität, Mortalität und etwaigen prognostischen Faktoren bringen.

## Zerebrovaskuläre Komplikationen

Zerebrovaskuläre Komplikationen wurden in beiden Beobachtungsstudien beschrieben.

Laut der Studie aus Wuhan erlitten 5,8 Prozent der COVID-PatientInnen (13 von 221) ein akutes zerebrovaskuläres Ereignis. Von diesen 13 Personen hatten elf einen akuten ischämischen Schlaganfall, eine Person eine Sinus-Venen-Thrombose und eine Person eine Hirnblutung. Von den elf ischämischen Schlaganfällen waren hinsichtlich der Ätiologie in der TOAST-Klassifikation (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) fünf als makroangiopathisch, drei als mikroangiopathisch und drei als kardioembolisch eingestuft. PatientInnen mit einem akuten zerebrovaskulären Ereignis waren signifikant älter (71,6  $\pm$  15,7 Jahre vs. 52,1  $\pm$  15,3 Jahre,  $p < 0,05$ ) und hatten vermehrt einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf (84,6 vs. 39,9 Prozent,  $p < 0,01$ ). COVID-19-PatientInnen mit einem akuten zerebrovaskulären Ereignis wiesen mehr Vorerkrankungen auf als solche ohne akutes zerebrovaskuläres Ereignis, insbesondere: arterielle Hypertension (69,2 vs. 22,1 Prozent,  $p < 0,001$ ), Diabetes (46,2 vs. 12 Prozent,  $p = 0,004$ ) und kardio-zerebrovaskuläre Erkrankungen (23,1 vs. 6,7 Prozent,  $p = 0,07$ ). Die akuten zerebrovaskulären Ereignisse traten im Durchschnitt bei den schwer Erkrankten nach elf Tagen (7–18 Tage; Median und Interquartilsabstand) und im Falle einer der zwei nicht schwer erkrankten Personen am ersten und am zweiten Tag des Spitalsaufenthaltes auf.

In der französischen Studie von Helms et al., die auf einer Intensivstation untergebrachte COVID-19-PatientInnen umfasste, wurden 13 MRTs aufgrund von unerklärlichen enzephalopathischen Symptomen durchgeführt – die PatientInnen präsentierten keine fokale neurologischen Defizite. In der Bildgebung zeigten sich zwei Minor-Stroke (fokale Hyperintensität in den diffusionsgewichteten Sequenzen) und ein subakuter ischämischer Schlaganfall.

In einer Fallserie von fünf PatientInnen, die ebenfalls in einem „letter to the editor“ des NEJM präsentiert wurde [5], unterschied sich das Alter der COVID-19-PatientInnen mit Schlaganfall wesentlich von jenem in den beschriebenen Beobachtungsstudien. Es wurden fünf COVID-19-PatientInnen von 33 bis 49 Jahren mit einem Schlaganfall der großen Gefäße beschrieben. Der mittlere NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) war 17, übereinstimmend mit einem schweren Schlaganfall der großen Gefäße. Bei einem männlichen Patienten ergab die Anamnese bereits einen vorhergegangenen Schlaganfall und Diabetes. Zwei PatientInnen hatten keine Vorerkrankungen, während die anderen beiden Risikofaktoren aufwiesen: Eine der beiden Personen hatte eine Hyperlipidämie und eine arterielle Hypertension, die andere einen jüngst diagnostizierten Diabetes.

## Enzephalitis

Die eingeschlossenen Studien beschrieben kein Auftreten von Enzephalitiden. Jedoch wurde zu diesem Outcome eine Fallstudie gefunden, die von einer Meningoenzephalitis im Zusammenhang mit COVID-19 berichtete; dabei war der Liquor des männlichen Patienten im PCR-Test auf SARS-CoV-2 positiv. [6] Eine Testung des Liquors erfolgte auch bei Helms et al., wobei hier sieben PatientInnen mit neurologischer Symptomatik lumbalpunktiert wurden. Bei keiner dieser Personen ließ sich mittels PCR-Tests SARS-CoV-2 nachweisen [3].



Im Rahmen von COVID-19 kommt es zu unterschiedlichen neurologischen Manifestationen. Es liegt jedoch derzeit unzureichende Evidenz vor, ob die neurologischen Komplikationen vom Virus direkt verursacht werden oder durch parainfektiose Mechanismen (wie zum Beispiel Hyperkoagulabilität durch inflammatorische Prozesse) zustande kommen. Die mangelnde Datenlage bezüglich neurologischer Diagnostik könnte sich damit erklären, dass zum Zeitpunkt der COVID-19-Pandemie vielerorts auf erweiterte neuroradiologische, neurophysiologische sowie invasive Diagnostik verzichtet wird, um zusätzliche Infektionen innerhalb des Krankenhauses zu vermeiden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die inkludierten Beobachtungsstudien inklusive Beurteilung des Bias-Risikos.

# Suchstrategien:

Ovid Medline, 15.04.2020

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 14, 2020

#	Searches	Results
1	exp Coronavirus/	12014
2	exp Coronavirus Infections/	10361
3	(coronavir* or coronovir*).ti,ab,kf.	13225
4	((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).ti,ab,kf.	483
5	(ncov or n-cov or 2019nCoV or nCoV2019 or CO?VID-19 or CO?VID19 or WN-CoV or WNCov or HCoV-19 or HCoV19 or 2019 novel* or SARS-CoV-2 or SARSCoV-2 or SARSCoV2 or SARS-CoV2 or SARSCov19 or SARS-Cov19 or SARSCov-19 or SARS-Cov-19 or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or SARS2 or SARS-2 or SARScoron?virus2 or SARS-coron?virus-2 or SARScoron?virus 2 or SARS coron?virus2).ti,ab,kf.	4413
6	or/1-5	23007
7	exp Nervous System Diseases/	2480375
8	exp Mental Disorders/	1223557
9	exp Brain Diseases/	1200533
10	exp Central Nervous System/	1308373
11	neuro*.ti,ab,kf.	1809219
12	(mental* or psychiatr*).ti,ab,kf.	553172
13	(brain or cerebral or encephalopath*).ti,ab,kf.	1245412
14	nervous system.ti,ab,kf.	279067
15	or/7-14	5299357
16	6 and 15	1485
17	limit 16 to "humans only (removes records about animals)"	706
18	(201911* or 2020*).dt.	514418
19	17 and 18	208

COVID-19 Research Articles Downloadable Database

(<https://www.cdc.gov/library/researchguides/2019novelcoronavirus/researcharticles.html>) Updated April 14, 2020 – searched via Endnote x8

Field	Search	Results
Any Field	neurolog	94
Any Field	encephalopath	7
Any Field	nervous system	37
title	neuro	60
title	psychiatr	23
title	mental	155
title	brain	5
title	cerebral	3
Any Field	blood-brain	0
Any Field	blood brain	0
Any Field	blood/brain	0
Any Field	blood-cerebral	0
Any Field	blood cerebral	0
Any Field	blood/cerebral	0
	Total (including duplicates)	384

WHO COVID-19 Database (<https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>), 15.04.2020

Search	Results
tw:(tw:((tw:(neurolog* OR encephalopath* OR "nervous system" OR blood-brain OR blood-cerebral)) OR (ti:(neuro* OR psychiatr* OR mental OR brain OR cerebral))))	155

Cochrane Library, 15.04.2020

ID	Search	Hits
#1	[mh Coronavirus]	11
#2	[mh "Coronavirus Infections"]	38
#3	(coronavir* OR coronovir*):ti,ab,kw	145
#4	((corona* OR corono*) NEAR/1 (virus* OR viral* OR virinae*)):ti,ab,kw	14
#5	(ncov or n-cov or 2019nCoV or nCoV2019 or COVID-19 or COVID19 or WN-CoV or WNCov or HCoV-19 or HCoV19 or 2019 novel* or SARS-CoV-2 or SARSCoV-2 or SARSCoV2 or SARS-CoV2 or SARSCov19 or SARS-Cov19 or SARSCov-19 or SARS-Cov-19 or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or SARS2 or SARS-2 or SARScoronavirus2 or SARS-coronavirus-2 or SARScoronavirus 2 or SARS coronavirus2):ti,ab,kw	370
#6	(12-#5)	473
#7	[mh "Nervous System Diseases"]	79818
#8	[mh "Mental Disorders"]	70582
#9	[mh "Brain Diseases"]	38288
#10	[mh "Central Nervous System"]	12110
#11	neuro*:ti,ab,kw	105273
#12	(mental* or psychiatr*):ti,ab,kw	73953
#13	(brain or cerebral or encephalopath*):ti,ab,kw	70769
#14	nervous system:ti,ab,kw	21655
#15	(12-#14)	286641
#16	#6 and #15	84
#17	#16 with Publication Year from 2019 to 2020, in Trials	65

Epistemonikos, 15.04.2020

Search	Results
(coronavir* OR ncov OR n-cov OR 2019nCoV OR nCoV2019 OR COVID-19 OR COVID19 OR WN-CoV OR WNCov OR HCoV-19 OR HCoV19 OR SARS-CoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV2 OR SARS-CoV2 OR SARSCov19 OR SARS-Cov19 OR SARSCov-19 OR SARS-Cov-19 OR Ncovor OR Ncorona* OR Ncorono* OR NcovWuhan* OR NcovHubei* OR NcovChina* OR NcovChinese* OR SARS2 OR SARS-2 OR SARScoronavirus2 OR SARS-coronavirus-2 OR "SARScoronavirus 2" OR "SARS coronavirus2") AND (neuro* OR mental* OR psychiatr* OR brain OR cerebral OR encephalopath* OR "nervous system")	56

Filter: Systematic Review

4

Filter: Last Year

0

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article), 15.04.2020

Search number	Query	Results
1	32275288	1
2	32266761	1
3	32104915	1
4	32104915,32150360,32252141,32169119,32141569,322107119,32242903,32081636,32134278,27466418,32143502,32282863,32161092,32247050,32270371,32149036,32180426,32257431,23977429,32234466,32152082,32170806,32234451,30626688,32246783,32245083,32173241,32098422,32217113,32171740,32172672,32092911,32259477,32175421,32160889,32173188,32166607,32234465,32241022,32229732,32086938,32222463,25033169,32215956,32226290,32243607,32222992,32267560,24626235,32100877,32167173,17039827,32253068,32206694,27486737,32179150,32240537,32195311,32226288,32283498,32093211,30646565,32249063,32124990,32290293,31587665,32237148,32246317,32143990,32220574,32171867,32251539,32083985,32265517,24364985,32200613,27025250,32132196,23232719,32243297,32227090,32269068,32257173,32232433,32104907,32167180,32215952,29162711,32285293,32267987,32096567,28616501,32251634,32190290,32251794,32244166,30301856,32246782,25142582,32238078,3050651,32272173,32201353,32219057,32228825,32272220,32179125,32241695,32291542,26311885,32104911,28373583,32160148,16306622,32170865,32159237,32283711,32080991,32207679,32243269,32077115,32228823,32286679,32244852,32108351,32243729,32199896,32229802,32278065,32075786,32283308,32242874,32186952,32240762,32105632,32224310,32275254,32244041,32248966,32222986,32253172,32253226,32285947,32285481,32263110,32198191,32270184,32211296,32274570,32220284,32276848,32197060,32251790,32278175,32165541,32202343,32275259,32194980,32284326,32291376,32285885,32267556,32291365,32289263,32286947,32199996,32215613,32147628,32274617,32222091,32250385,32270559,32291526,32241244,32240718,32238223,32232217,32273156,32271993,32219357,32285380,32266995,32218527,32156607,32272630,32238232,32150618,32265065,32281689,32219846,32232728,32240285,32196933,32165386,32271376,32270884,32259829,32195698,32204922,32205349,32171952,32193831,32197059,32220222,32222658,32219871,32243255,32289038,32237901,32212513,32214702,32209661,32156648,32199008,32213556,32131908,32259279,32192233,32277351,32275497,32253352,32214704,32220033,322128808,32180292,32283283,32267098,32278764,32229155,32279081,32227494,32270413,32104917,32215548,32222012,32281114,32205186,32242878,32211519,32280433,32270498,32289466,32291505,32275260,32214758,32283815,32250049,32275498,32219363,32197787,32265202,32282977,32281391,32241072,32223774,32162456,32266987,32290839,32277555,32291573,32269081,32241899,32240079,32024089,32191173,32274930,32237288,32291374,32197339,32092483,32281674,32283139,32073161,32255761,32251791,32259853,32275792,32244779,32274342,32286213,32088598,32278758,32265180,32291137,32288543,32270565,32114094,32194253,32281317,32222993,32169673,32217834,32266184,32286607,32220557,32283006,32183357,32281124,32190890,32254064,32284951,32285222,32212348,32278693,32240462,32278147,32205138,322213081,32194239,32283143,32221172,32219625,32218915,32272023,32113704,32233876,32277759,32259546,32250505,32202993,32234468,32200109,32275742,32282502,32268984,32170017,32229207,32222812,32172226,32248766,32219626,32147731,32299004,32255382,32191830,32219428,32223003,32143123,32196678,32203970,32283073,32145768,322393142,32108862,322184131,32214075,32285862,32269088,32125140,32180175,32245264,32179124,32275075,32281268,32194995,32243698,32198005,32242830,32114074,32249257,32247926,32265315,32233641,32275309,32246822,32275288,322612484092,32241065,32285949,32272396,32267047,32243950,32237160,32223004,32151674,32232979,32275347,32246576,32227123,32240078,32282440,32271490,32251668,32219670,32229706,32228809,32276140,32221765,32241316,32234270,32204751,32281679,32171193,32284276,32279064,32256547,32278816,32244059,32221057,32251798,32161941,32255507,32198501,32239125,32267826,32289214,32283141,32286913,32207032,32285930,32205958,32288144,32149037,32291957,32290905,32276755,32243945,32247469,32286242,32267964,32229604,24619619,32259313,32217117,32172228,3223581,32192683,32217462,32291977,3217901,32267979,32268381,32281213,32238429,32241490,32242762,32269100,32246845,32278811,32232429,32266822,32270581,32219888,32290901,32275258,32272089,32231719,32219885,32249471,32187007,32281481,32185669,32260471,32147496,32191623,32283217,32211911,32147516,32217872,32205204,32209502,32281583,32238024,32213786,32252979,32283146,3221799,32285974,32238216,32279115,32239796,32260043,32283152,32219882,32216248,32266994,32215622,32282894,3227819,32265365,32229257,32271947,32271457,32264666,32216009,32268945,32227578,32248521,32217835,32281785,32266310,32222995,32277530,32288321,32286766,32283229,32196116,32275124,32286155,32220020,32287518,32247017,32220655,32233055,32198291,32259480,32252591,32235486,32232214,32265115,32291112,32244365,32238438,32142972,32232218,32246529,32247826,32282312,32289152,32282371,32289968,32239446,32233945,32178769,32209384,32275753,32270178,32247212,32240545,32288876,32227493,32147715,32251842,32232986,32255771,32198915,32205269,32283980,32269194,32291954,32277022,32290754,32219398,32221523,32240670,32209002,32259155,32275072,32249538,32277845,32275074,32222988,32202911,32211755,32268005,32234608,32141624,32282789,32283324,32215598,32278736,32200663,32223063,32171869,32275914,32291377,32289111,32283150,32231235,32166128,32289832,29273879,32242340,32242828,32242738,32278900,32228860,32270568,32179122,32277965,32289085,32241897,32212103,32278168,32222713,32259373,32245835,32256706,32291807,32281773,322159845,32227357,32232652,32233980,32276453,32153144,32227642,32232520,32241801,32109274,32227186,32284146,32247836,32252139,32243672,32252178,32287051,32200654,32257772,32186171,32214743,32274695,32213231,321919687,32276929,32278865,32279318,32112887,32269087,32258351,32215612,32251848,32201335,32195704,32251768,32115186,32257773,32198884,32275784,32232423,32270515,32007621,32250460,32242946,32257774,32179106,32243259,32205692,32119083,32139552,32240766,15142465,32145216,32280058,32277387,32284613,32213231,32126292,32052373,32205204,32259129,32198190,32243296,32247898,322266937,32275079,24980529,32229159,32278960,32163542,32249944,32276137,32268360,32223768,32072255,32190904,32268515,32251649,32283149,32227199,32234453,32286214,32240279,32171389,32192771,32266753,32272080,32280053,32289548,32277490,32276774,32265310,32266761,32227197,32241791,32209381,32213760,32227121,32283100,32227609,32200645,32186172,32239511,32278991,32282972,32227492,32234303,32220017,32277591,32243920,32256705,32239736,32259628,32204987,32274630,32243722,32229048,32170800,32289099,32275181,32169481,322229705,32202401,32246373,32203671,32283243,32273254,32241778,32227141,32166318,32233935,32243608,32250170,322211920,32201554,32232219,32160971,32285857,32271745,32268168,32283161,32275253,32229288,32270054,32275718,3223622,5995,32251002,32276799,32224117,32285026,32251003,32236694,32234449,322319995,32212881,32184129,32142979,3225143,32205090,32234457,32253163,32237287,32119980,32282922,32290847,32283159,32088344,32278797,32251729,32283153,32290348,32247797,32259400,32259011,32198130,32285928,32283878,32246843,32267502,32246879,322519805,32104884,32211820,32273618,32268188,32145215,32269121,32282558,32233030,32246272,32115732,32268196,32236815,32283138,32267950,32282871,32251625,32182409,32251732,32242831,32265541,32245780,32226482,32265538,32273621,32222700,32275766,32272550,322319471,32035811,32238897,32272008,32277963,32255483,32278338,32283223,32273619,32283062,32277169,32224116,32283099,32259402,32176272,32278800,32251687,32147577,32251365,32252855,322917093,32198004,32220634,32277746,32267140,32285915,32250094,32275870,32275868,32273606,32283004,32203757,32208010,32222956,32215581,32243818,32285489,32199142,32281885,32232421,32142773,32274522,32221165,322115579,32130973,32241653,32241901,32215618,32283163,32140732,32278360,32245738,32189460,32187458,32142639,32269021,32231173,32282339,32246939,32246403,32203709,32291082,32287981,32185369,32242936,32222883,32220066,32221693,32283101,32222828,32289798,322129842,32237159,32251511,32247269,32252837,32285221,32267984,32220520,32267383,32274354,32220035,32283880,32283579,32283578,32283577,32283576,32283575,32282428,32273607,32185370,32291894,32284615,32265307,32197957,32206052,32246497,32283458,32160299,32160273,32171808,32085846,32099716,32279905,32266754,32211809,32287786,32265149,32273622,32265540,32149035,32247642,32287803,32278367,32180157,32245656,32291463,32215590,32199880,32276031,32277869,32196079,32175437,32284735	922
5	32104915 32150360 32252141 32169119 32141569 322107119 32242903 32081636 32134278 27466418 32143502 32282863 32161092 32247050 32270371 32149036 32180426 32257431 23977429 32234466 32152082 32170806 32234451 30626688 32246783 32245083 32173241 32098422 32217113 32171740 32172672 32092911 32259477 32175421 32160889 32173188 32166607 32234465 32241022 32229732 32086938 25033169 32215956 32226290 32243607 32222992 32267560 24626235 32100877 32167173 17039827 32253068 32206694 27486737 32179150 32240537 32195311 32226288 32283498 32093211 30646565 32249063 32124990 32290293 31587665 32237148 32246317 32143990 32220574 32171867 32251539 32083985 32265517 24364985 32200613 27025250 32132196 23232719 32243297 32227090 32269068 32104907 32167180 32215952 29162711 32285293 32267987 32096567 28616501 32251634 32190290 32251794 32244166 30301856 32246782 25142582 32238078 3050651 32272173 32201353 32219057 32228825 32272220 32179125 32241695 32291542 26311885 32104911 28373583 32160148 16306622 32170865 32159237 32283711 32080991 32207679 32243269 32077115 32228823 32286679 32244852 32108351 32243729 32199896 32229802 32278065 32075786 32283308 32242874 32186952 32240762 32105632 32224310 32275254 32244041 32248966 32222986 32253172 32253226 32285947 32285481 32263110 32198191 32270184 32211296 32274570 32220284 32276848 32197060 32251790 32278175 32165541 32202343 32275259 32194980 32284326 32291376 32285885 32267556 32291365 32289263 32286947 32199996 32215613 32147628 32274617 32222091 32250385 32270559 32291526 32241244 32240718 32238223 32232217 32273156 32271993 32219357 32285380 32266995 32218527 32156607 32272630 32238232 32150618 32265065 32281689 32219846 32232728 32240285 32196933 32165386 32271376 32270884 32259829 32195698 32204922 32205349 32171952 32193831 32197059 32220222 32222658 32219871 32243255 32289038 32237901 32212513 32214702 32209661 32156648 32199008 32213556 32131908 32259279 32192233 32277351 32275497 32253352 32214704 32220033 322128808 32180292 32283283 32267098 32278764 32229155 32279081 32227494 32270413 32104917 32215548 32222012 32281114 32205186 32242878 32211519 32280433 32270498 32289466 32291505 32275260 32214758 32283815 32250049 32275498 32219363 32197787 32265202 32282977 32281391 32241072 32223774 32162456 32266987 32290839 32277555 32291573 32269081 32241899 32240079 32024089 32191173 32274930 32237288 32291374 32197339 32092483 32281674 32283139 32073161 32255761 32251791 32259853 32275792 32244779 32274342 32286213 32088598 32278758 32265180 32291137 32288543 32270565 32114094 32194253 32281317 32222993 32169673 32217834 32266184 32286607 32220557 32283006 32183357 32281124 32190890 32254064 32284951 32285222 32212348 32278693 32240462 32278147 32205138 322213081 32194239 32283143 32221172 32219625 32218915 32272023 32113704 32233876 32277759 32259546 32250505 32202993 32234468 32200109 32275742 32282502 32268984 32170017 0017 32229207 32222812 32172226 32248766 32219626 32147731 32299004 32255382 32191830 32219428 32223003 32143123 32196678 32203970 32283073 32145768 322393142 32108862 322184131 32214075 32285862 32269088 32125140 32180175 32245264 32179124 32275075 32281268 32194995 32243698 32198005 32242830 32114074 32249257 32247926 32265315 32233641 32275309 32246822 32275288 322612484092 32241065 32285949 32272396 32267047 32243950 32237160 32223004 32151674 32232979 32275347 32246576 32227123 32240078 32282440 32271490 32251668 32219670 32229706 32228809 32276140 32221765 32241316 32234270 32204751 32281679 32171193 32284276 32279064 32256547 32278816 32244059 32221057 32251798 32161941 32255507 32198501 32239125 32267826 32289	

# Referenzen

1. Mao, L., et al., *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study*. medRxiv, 2020: p. 2020.02.22.20026500.
2. Li, Y., et al., *Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study*. SSRN Electronic Journal, 2020.
3. Helms, J., et al., *Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection*. N Engl J Med, 2020.
4. Ictal-Group, *Acute Encephalopathy in Critically Ill Patients With SARS-Cov-2 Infection*. 2020.
5. Oxley, T.J., et al., *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. N Engl J Med, 2020.
6. Moriguchi, T., et al., *A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **03**: p. 03.
7. Mao, L., et al., *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurology, 2020. **10**: p. 10.
8. World Health Organization. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020 March 26, 2020]; Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
9. (WHO), W.H.O. *Rolling updates on coronavirus diseases (COVID-19)*. 2020 [cited 2020 3. April].
10. McIntosh, K.H., MS; Bloom, A;. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention*. 2020 [cited 2020 04/28]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?search=covid%2019%20epidemiology&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?search=covid%2019%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
11. Lechien, J.R., et al., *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020.
12. Chen, C., et al., *Asymptomatic novel coronavirus pneumonia presenting as acute cerebral infarction: case report and review of the literature*. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2020. **29**(0): p. E017-E017.
13. Chen, S., *COVID-19 with acute cerebral infarction: one case report*. Chinese Journal of Neurology, 2020. **53**(0): p. E002-E002.
14. Arabi, Y.M., et al., *Middle East Respiratory Syndrome*. N Engl J Med, 2017. **376**(6): p. 584-594.
15. Desforges, M.F., D; Brison, É; Desjardins, J; Meessen-Pinard, M; Jacomy, H; Talbot, PJ, *Human Coronaviruses: Respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents*. CDC Press, 2013.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnetherapien.