

## TINJAUAN PUSTAKA: ASPEK NEUROLOGIS PENYAKIT VIRUS KORONA 2019: BAGIAN I. GAMBARAN UMUM DAN PATOMEKANISME

### **LITERATURE REVIEW: NEUROLOGICAL ASPECT OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): PART I. OVERVIEW AND PATHOMECHANISM**

Arthur H.P. Mawuntu\*, Devina C. Mastari\*\*, Albertus T. Lopian\*\*, Agnes K.S. Hermawan\*\*, Mieke A.H.N. Kembuan\*

arthurmawuntu@unsrat.ac.id

\*)Staf, Divisi Neuroinfeksi, Neuroimunologi, dan Neuro-AIDS;

\*\*)Peserta PPDS Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Indonesia

#### **ABSTRAK**

Sejak *coronavirus disease 2019* (Covid-19) dilaporkan pertama kali di Tiongkok pada bulan Desember 2019, penyakit ini telah menyebabkan krisis kesehatan dunia dan mengundang minat penelitian yang sangat besar. Timbulnya manifestasi neurologis mendorong upaya untuk memahami patomekanisme Covid-19 yang berhubungan dengan sistem saraf melalui berbagai penelitian. Tulisan ini membahas aspek neurologi terkait infeksi dan neuroinvasi Covid-19 termasuk mekanisme yang mendasarinya. Isu-isu lain yang akan dibahas lebih mendalam pada bagian lain adalah manifestasi klinis khususnya terkait dengan aspek neurologi, interaksi obat serta efek penyakit pada pasien penyakit neurologis. Pemahaman tentang hal tersebut diharapkan dapat membantu penatalaksanaan pasien.

**Kata kunci:** Covid-19, patomekanisme, neuroinvasi.

#### **ABSTRACT**

Since *coronavirus disease 2019* (COVID-19) was first reported in China in December 2019, this disease has caused a world health crisis and has attracted enormous research interest. The emergence of neurological manifestations has prompted efforts to understand the COVID-19 pathomechanisms associated with the nervous system through various studies. This paper discusses the neurological aspects related to COVID-19 infection and neuroinvasion including the underlying mechanisms. Other issues discussed in other parts were clinical manifestations especially associated with neurological aspect, drug interactions as well as disease effects in neurology patients. Understanding this may help manage the patient.

**Keywords:** COVID-19, pathomechanism, neuroinvasion

#### **PENDAHULUAN**

Virus korona (*coronavirus*) adalah jenis virus RNA yang menargetkan sistem pernapasan manusia tetapi juga dilaporkan memiliki kemampuan neuroinvasif dan menyerang sistem saraf. Kita telah mengenal salah satu spesies virus korona sebagai penyebab *Corona Virus Disease 2019* (Covid-19). Virus tersebut pada tanggal 11 Februari 2020 diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

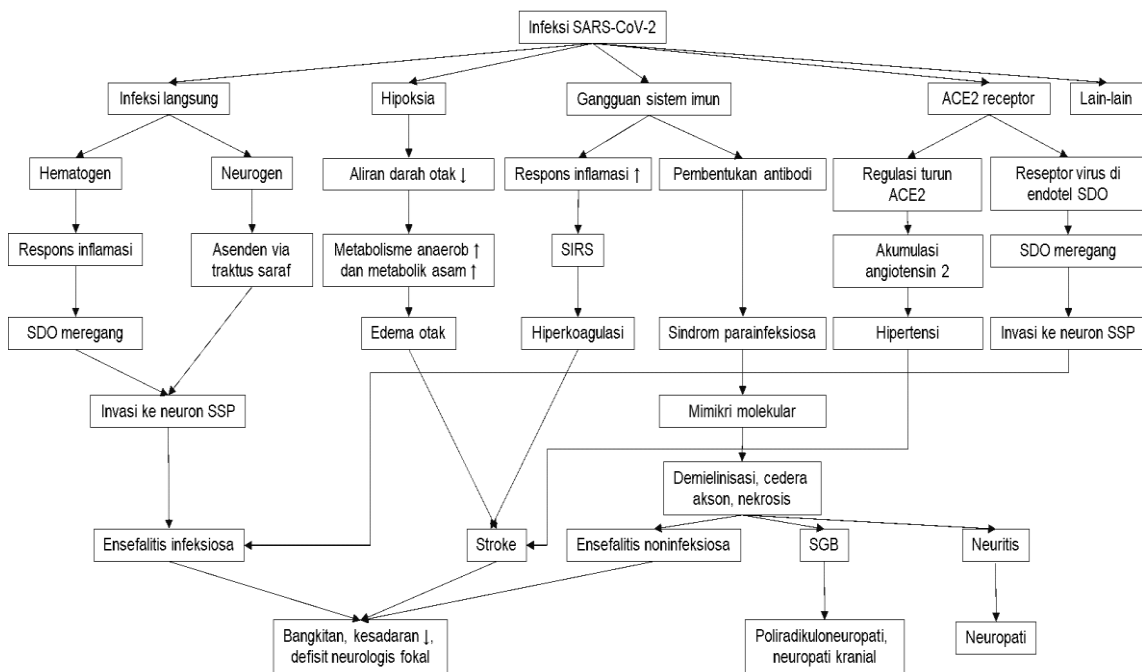
(SARS-CoV-2) oleh *World Health Organization* (WHO).<sup>1</sup> Semenjak pertama kali dilaporkan di Wuhan, Republik Rakyat Tiongkok (RRT) bulan Desember 2019, virus ini telah menyebabkan 120.000.000 kasus terkonfirmasi dengan 2.660.000 kematian di dunia per Maret 2021. Di Indonesia sendiri jumlah kasus Covid-19 terkonfirmasi mencapai 1.430.458 orang dengan jumlah kematian sebanyak 38.753 jiwa, dan Sulawesi Utara menempati urutan

ke 16 sebagai provinsi dengan kasus Covid-19 terbanyak di Indonesia yaitu sebanyak 15.212 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 497 jiwa.<sup>2</sup> Meskipun merupakan penyakit infeksi yang baru muncul tetapi sudah cukup banyak laporan kasus dan penelitian terkait SARS-CoV-2 dan Covid-19.

Suatu temuan yang menarik untuk neurolog adalah, dari laporan kohort pasien di Wuhan, 36% pasien Covid-19 memiliki manifestasi neurologis, 24,8% mengalami gangguan sistem saraf pusat (SSP), 8,9% memiliki gejala sistem saraf perifer (SST), dan 10,7% memiliki gejala gangguan otot rangka. Sebagian besar manifestasi neurologis terjadi pada awal penyakit.

Pasien dengan infeksi berat dilaporkan lebih mungkin untuk memiliki manifestasi neurologis.<sup>3</sup> Oleh karena itu, pada pasien terkonfirmasi Covid-19, kita perlu memperhatikan adanya manifestasi neurologis. Selain itu, sebagian kecil pasien Covid-19 datang ke rumah sakit dengan manifestasi neurologis tanpa gejala Covid-19 yang lebih umum (demam, batuk, anoreksia, dan diare). Dengan demikian, tidak berlebihan jika di masa pandemi Covid-19 neurolog memikirkan kemungkinan Covid-19 pada pasien yang datang dengan gejala anosmia, kelemahan umum, kelumpuhan akut, penurunan kesadaran, dan atau kejang.

**PATOMEKANISME**



**Gambar 1.** Patomekanisme Aspek Neurologis Penyakit Virus Korona 2019

Pada awal pandemi, SARS-CoV-2 telah diketahui menyerang sel-sel alveoli. Suatu struktur glikoprotein yang disebut protein paku (*spike protein*) pada selubung virus SARS-CoV-2 mampu berikatan dengan reseptor pada permukaan sel-sel tersebut. Reseptor tersebut adalah reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Pengikatan dengan reseptor membuka jalan bagi materi genetik virus ke dalam sel. Di dalam sel, virus ini melakukan penggandaan materi genetik dan transkripsi untuk sintesis protein-protein. Setelah selesai, virus-virus yang baru terbentuk akan membentuk virion baru dan yang muncul di permukaan sel.<sup>4,5</sup>

Telah diketahui juga bahwa efek sitotoksik virus dan respons imun pejamu menentukan keparahan infeksi. Gangguan regulasi sistem imun juga berperan penting dalam kerusakan jaringan pada Covid-19. Gangguan regulasi yang menyebabkan respons inadekuat menyebabkan pejamu tidak bisa menahan replikasi virus dan terjadi kerusakan jaringan. Namun demikian, respons imun yang berlebihan juga dapat menjadi senjata makan tuan, menyebabkan hiperinflamasi dan badai sitokin yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

#### *Neuroinvasi*

Kemampuan SARS-CoV-2 menginfeksi sistem saraf secara langsung telah diteliti oleh banyak peneliti. Laporan terdahulu pada kasus-kasus *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle-*

*East Respiratory Syndrome* (MERS) yang penyebabnya juga merupakan jenis virus korona, memperlihatkan adanya infeksi parenkim otak pada kedua penyakit tersebut.

Pada beberapa kasus SARS terlihat adanya manifestasi klinis berupa kejang, miopati, dan rabdomiolisis. Selain itu, pada suatu penelitian terhadap 206 pasien SARS, dilaporkan lima kasus dengan penyakit serebrovaskular akut. Ditemukannya RNA virus pada cairan serebrospinal (CSS) dan jaringan otak dari hasil autopsi menguatkan adanya komponen neurotropik dari virus korona SARS.<sup>3,6</sup>

Selain itu, gangguan neurologis dilaporkan pada beberapa laporan kasus MERS di masa wabah MERS merebak dengan gejala neuropati, delirium, dan penyakit serebrovaskular akut. Suatu penelitian yang melibatkan 70 pasien MERS juga melaporkan adanya 18 kasus dengan manifestasi klinis kebingungan dan enam kasus dengan kejang walau hanya sedikit bukti yang menunjukkan adanya virus korona MERS pada CSS.<sup>3,6</sup>

Bagaimana dengan pasien Covid-19? Pada pasien terkonfirmasi Covid-19 juga telah dilaporkan adanya manifestasi neurologis. Manifestasi neurologis yang dapat ditemukan dikelompokkan menjadi manifestasi gangguan SSP seperti nyeri kepala, pusing, dan penurunan kesadaran; gangguan SST seperti hipoageusia dan hyposmia; serta manifestasi gangguan otot rangka.

Kemampuan SARS-CoV-2 menginfeksi SSP memang didukung dengan adanya beberapa kasus ensefalopati terkait Covid-19 yang dilaporkan akhir-akhir ini ditambah dengan adanya laporan kasus ensefalitis Covid-19 pertama pada bulan Maret 2020. Walaupun demikian, bukti adanya virus pada CSS baru ditemukan pada satu laporan kasus tersebut. Potensi neuroinvasi karena masuknya SARS-CoV-2 ke SSP masih belum dapat dipastikan. Dua jalur yang dicurigai menjadi jalan masuk SARS-CoV-2 adalah secara hematogen (virus masuk melalui sirkulasi darah ke otak) atau melalui penyebaran neural (melalui lempeng kribiformis dan bulbus olfaktorius).

Bagaimana SARS-CoV-2 dapat menyerang sistem saraf secara hematogen masih terus dipelajari. Jika melihat pada virus lain yaitu virus *Japanese encephalitis* (JE) yang secara khas memasuki SSP melalui sirkulasi darah, virus JE awalnya berkembang biak di endotel area kulit yang terkena gigitan nyamuk. Kemudian dilepaskan ke dalam darah untuk diproduksi kembali dalam makrofag mononuklear di seluruh tubuh. Pelepasan sekunder ke dalam darah dapat meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak melalui aktivitas sitokin yang diproduksi. Virus akhirnya mampu memasuki otak dan menyebabkan ensefalitis virus. Hal ini masih harus dibuktikan pada SARS-CoV-2.<sup>7</sup>

Di sisi lain, beberapa penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 tidak menembus sawar darah otak, tidak menginvasi langsung SSP, dan tidak menyebabkan meningitis atau ensefalitis primer. Lebih banyak penelitian yang menunjukkan efek dari virus yang menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata dan juga tromboemboli vena, hingga menimbulkan manifestasi serebrovaskular seperti trombosis dan perdarahan otak. Ditemukan juga bahwa jumlah limfosit pada pasien dengan gejala SSP lebih rendah daripada pada pasien tanpa gejala SSP. Fenomena ini dapat menjadi indikasi immunosupresi pada pasien dengan Covid-19 dengan gejala SSP. Terutama pada kelompok yang parah. Terlebih, ditemukan pada pasien dengan infeksi yang berat juga memiliki level D-dimer yang lebih tinggi dibanding pasien dengan infeksi yang tidak berat. Hal ini yang juga menjadi salah satu alasan pasien dengan infeksi berat lebih berisiko mengalami penyakit serebrovaskular.<sup>8</sup>

Sampai saat artikel ini ditulis, bukti terbaik terkait infeksi otak pada Covid-19 adalah laporan tentang temuan material genetik SARS-CoV-2 dalam CSS pasien yang memberikan gejala ensefalitis. Belum dilaporkan adanya temuan virus dalam jaringan otak yang memperlihatkan infeksi langsung SARS-CoV-2. Kami berpendapat bahwa masih diperlukan bukti tambahan untuk mendukung neurotropisme ini.

Terlepas dari belum adanya bukti infeksi langsung, potensi neuroinvasi yang jelas adalah yang berhubungan dengan kerusakan sistem imun serta cedera hipoksik. Hal ini dapat menyebabkan beberapa penyulit seperti ensefalitis serta stroke.

Inflamasi alveoli menyebabkan gangguan pertukaran gas alveolar yang menyebabkan hipoksia otak lalu meningkatkan metabolisme anaerob dalam mitokondria neuron. Akumulasi asam akibat proses ini dapat menyebabkan vasodilatasi otak, edema neuronal, edema interstitial, dan obstruksi aliran darah otak. Jika hipoksia terus berlanjut, edema otak dan gangguan sirkulasi otak akan memburuk dengan cepat. Pada pasien dengan faktor risiko stroke, hipoksia dapat menginduksi stroke.<sup>7</sup>

Infeksi virus dapat menyebabkan kerusakan otak akibat gangguan sistem imun. Infeksi berat menyebabkan terjadi sindrom respons inflamasi sistemik/*systemic inflammatory respons syndrome* (SIRS). Adanya SIRS dapat dicetuskan oleh pneumonia berat yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2.<sup>7</sup> Pasien dengan infeksi berat memiliki tingkat kadar D-dimer lebih tinggi daripada pasien dengan infeksi tidak berat. Ini mungkin menjadi alasan mengapa pasien dengan infeksi berat lebih mungkin mengalami penyakit serebrovaskular.<sup>8</sup>

Seperti yang sudah diketahui, reseptor ACE2 merupakan target penting

untuk berbagai virus korona dan influenza. SARS-CoV-2 akan mengikat reseptor ACE2 sebelum menginfeksi sel. Di sisi lain, ACE2 adalah faktor protektif vaskular yang ada di berbagai organ, termasuk sistem saraf dan otot rangka. Enzim ini bersama ACE1 memainkan peran utama dalam mengatur tekanan darah dan mekanisme antiaterosklerosis. Pengikatan reseptor ACE2 oleh SARS-CoV-2 menyebabkan ACE2 tidak dapat berikatan dengan reseptornya hingga berpotensi menyebabkan peningkatan tekanan darah secara abnormal dan meningkatkan risiko pendarahan otak. Selain itu, mengingat bahwa protein paku SARS-CoV-2 dapat berinteraksi dengan reseptor ACE2 yang diekspresikan dalam endotel kapiler, virus juga mungkin mampu merusak sawar darah-otak dan memasuki SSP (masih diperdebatkan).<sup>7</sup> Dugaan adanya gangguan sawar darah otak didukung dengan temuan partikel SARS-CoV-2 di sel endotel dan perisit kapiler otak termasuk prosesus astrosit. Selain itu neuron juga diduga bersifat sensitif terhadap infeksi Covid-19 karena unit S1 pada protein S virus mampu berikatan dengan reseptor ACE2 di neuron.<sup>9</sup>

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc.* 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.000000000000270
2. Satuan Tugas Penanganan COVID-

19. Peta Sebaran COVID-19. 2020. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
3. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(5):1051-1060. doi:10.1007/s13760-020-01412-4
4. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-15562-9
5. Davidson AM, Wysocki J, Batlle D. Interaction of SARS-CoV-2 and other coronavirus with ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: Therapeutic implications. *Hypertension.* Published online 2020:1339-1349. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256
6. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;77(January):13-16. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87(March):18-22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
9. Lima M, Siokas V, Aloizou AM, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(11). doi:10.1007/s11940-020-00647-z
10. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413(April):116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
11. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0
12. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1). doi:10.1186/s12931-020-01462-5
13. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356-360. doi:10.1164/rccm.202006-2157CP
14. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020;79(May):49-52. doi:10.1016/j.seizure.2020.05.005
15. Su S, Cui H, Wang T, Shen X, Ma C. Pain: A potential new label of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87(January):159-160. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.025
16. Chandrashekara S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(12):33-34.
17. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19:

- implications for rehabilitation. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):436-440. doi:10.1016/j.bja.2020.05.021
18. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020;10(7):1-10. doi:10.3390/brainsci10070465
  19. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache.* 2020;60(8):1788-1792. doi:10.1111/head.13940
  20. Bandeira IP, Schlindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological Complications of Pandemic COVID-19: What Have We Got So Far? *Preprints.* 2020;(2020040304):1-17. doi:10.20944/preprints202004.0304.v1
  21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, 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 Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
  22. Keyhan SO, Fallahi HR, Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020;42(1). doi:10.1186/s40902-020-00254-7
  23. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* Published online 2020. doi:10.1177/0022034520957289
  24. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(3):391-395. doi:10.1080/09273948.2020.1738501
  25. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020;(April). doi:10.7759/cureus.7889
  26. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(5):721-725. doi:10.1080/09273948.2020.1770301
  27. Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci.* 2020;10(12):1-7. doi:10.3390/brainsci10121012
  28. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):764-766. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
  29. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3039-3056. doi:10.1007/s10072-020-04708-8
  30. Madia F, Merico B, Primiano G, Cutuli SL, De Pascale G, Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Neurology.* 2020;95(11):492-494. doi:10.1212/WNL.00000000000010280
  31. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E,

- Virhammar J. Critical illness polyneuropathy and myopathy in COVID-19 patients: a prospective observational intensive care unit cross-sectional cohort study. Published online 2020:1-31. <https://www.researchsquare.com/article/rs-78038/v1>
32. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
33. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76(January):233-235. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062
34. Hodge C, Marra F, Marzolini C, et al. Drug interactions: A review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3417-3424. doi:10.1093/jac/dkaa340
35. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;15(5):540-554. doi:10.1177/1747493020923234
36. Al Mazrouei SS, Saeed GA, Al Helali AA, Ahmed M. COVID-19-associated encephalopathy: Neurological manifestation of COVID-19. *Radiol Case Reports.* 2020;15(9):1646-1649. doi:10.1016/j.radcr.2020.07.009
37. Freire-Álvarez E, Guillén L, Lambert K, et al. COVID-19-associated encephalitis successfully treated with combination therapy. *Clin Infect Pract.* 2020;7-8:100053. doi:10.1016/j.clinpr.2020.100053
38. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci.* 2020;41(8):2005-2011. doi:10.1007/s10072-020-04549-5
39. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Published online 2020:959-969. doi:10.1212/WNL.00000000000009566
40. Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, et al. Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. Published online 2020:1-6. doi:10.1136/jnnp-2020-324837
41. Bhise V, Dhib-Jalbut S. Potential Risks and Benefits of Multiple Sclerosis Immune Therapies in the COVID-19 Era: Clinical and Immunological Perspectives. *Neurotherapeutics.* Published online 2021. doi:10.1007/s13311-021-01008-7
42. Carnero Contentti E, Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41(January). doi:10.1016/j.msard.2020.102097
43. Costamagna G, Abati E, Bresolin N, Comi G Pietro, Corti S. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00415-020-10149-2