

Psykiatriske følgesygdomme og neurologiske skader forårsaget af covid-19

PSYKIATRISKE FØLGESYGDOMME OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAGET AF COVID-19

Psykiatriske følgesygdomme og neurologiske skader forårsaget af covid-19

Charlotte Mennetrey & Sandra Suarez

Et stigende antal neurologiske følgesygdomme og psykiatriske skader på grund af covid-19 er blevet rapporteret (Romagnolo et al., 2020; Taquet et al., 2021; Xu et al., 2020), og disse forbindes som regel med kognitiv dysfunktion. Mirfazeli et al. (2020) undersøgte symptomatiske neuropsykiatriske tegn efter en covid-19-infektion hos 201 patienter. Af disse havde 151 patienter mindst ét neuropsykiatrisk symptom. Et retrospektivt studie (Taquet et al., 2021) sammenlignede 236.279 patienter, som er blevet testet positive for covid-19, med to kontrolgrupper af patienter med åndedrætssvigt. Studiet viste en øget risiko for psykiatriske og neurologiske skader ved seks måneder for covid-19-kohorten sammenlignet med kontrolgrupperne. Forfatterne mistænker, at disse følgesygdomme varer meget længere end studiets seks måneder, og at de ikke er begrænsede til patienter, som har været indlagt på sygehus.

Kognitive komplikationer efter covid-19 er blevet undersøgt i et hurtigt voksende antal studier.* Afhængigt af studie havde mellem 15 % og 80 % af covidpatienterne generelle kognitive forandringer (Daroische et al., 2021) især med hensyn til hukommelsesfunktioner. Andre studier har vist, at selv sproglige og eksekutive funktioner samt opmærksomhedsfunktioner kan påvirkes af sygdommen (Daroische et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Ferrucci et al., 2021).

Zhou et al. (2020) undersøgte effekten af en covidinfektion på evnen til at holde opmærksomheden og sammenlignede 29 covidpatienter (30-64 år), som befandt sig i den postakutte fase (mellem to og tre uger efter en covid-19-infektion) med en matchet kontrolgruppe. Forfatterne observerede en reduktion i antallet af korrekte svar, en stigning i antallet af fejl og større variationer i svartiderne på test, som målte opretholdt og selektiv opmærksomhed. Den øgede reaktionstid (RT) kunne også knyttes til biomarkører for inflammatorisk reaktion, der blev målt gennem blodkoncentrationen i C-reaktivt protein (Zhou et al., 2020). En lignende forbindelse mellem inflammatoriske markører og reaktionstid beskrives også ofte i forbindelse med mange andre sygdomme, fx polio, influenza og kronisk træthedssyndrom. Denne forandring i forarbejdningshastighed og RT uden hurtig forbedring ses i mange studier. Fx påviser Ferrucci et al. (2021) en nedsat reaktionstid hos 26,3 % af patienterne fem måneder efter, de blev indlagt på sygehus på grund af en mindre alvorlig covid-19-infektion. For patienter med en mere alvorlig infektion og en længere indlæggelse er det tilsvarende tal 40 % (Jaywant et al., 2021). Reaktionstid kan derfor være et værdifuldt mål ved udredning af personer, som lider af langvarige symptomer på senfølge efter covid-19.

PSYKIATRISKE FØLGESYGDOMME OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAGET AF COVID-19

Mere generelt fandt man, ud over hukommelsesforandringer, forstyrrelser af eksekutive funktioner og opmærksomhedsfunktioner hos 36 % af patienterne (Helms et al., 2020; Ardila & Lahira, 2020; Ferruci et al., 2021; Daroische et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Jaywant et al., 2021), selv efter at de tydeligt var kommet sig igen efter en covid-19-infektion (Almeria et al., 2020; Song et al., 2020; Woo et al., 2020). Det lader til, at hippocampus, en afgørende subkortikalstruktur for hukommelsesfunktionen, er sårbar over for covid-19 (Ritchie et al., 2020). Ifølge Jaywant et al. (2021) skulle 55 % af patienter, der er på vej til at blive raske, påvirkes af hukommelsesforstyrrelser, 46 % påvirkes af forandringer i eksekutive funktioner, og 47 % påvirkes af forandringer i opmærksomhed og kognitiv fleksibilitet. Hos patienter med milde covid-19 forløb fandt man også tegn på forstyrrelser i områder i hjernen, der er forbundet med eksekutive funktioner og arbejdshukommelse, men disse resultater skal bekræftes i fremtidige studier (Hellmuth et al., 2021).

En nylig gennemført metaanalyse undersøgte langvarige korrelationer mellem aktuelle kliniske tegn og mulige fremtidige neurologiske konsekvenser (Mahalakshmi et al., 2020). Forfatterne ønsker at rette opmærksomheden mod potentielle konsekvenser af covid-19. Miners et al. (2020) minder især om koblingen mellem neurologiske skader, som man har observeret i forbindelse med covid-19, iskæmisk eller hæmoragisk hjerneblødning samt de kognitive konsekvenser, de kan forårsage, især for det sårbare netværk i den hvide hjernesubstans. Disse netværk spiller en afgørende rolle for kognitive funktioner og ikke mindst for, hvor hurtigt information bearbejdes (Miners et al., 2020).

Man har længe vidst, at en nerveskade forårsaget af virus kan give anledning til frontale subkortikale forstyrrelser og dermed påvirke hastigheden for informationsbearbejdning (Stankoff et al., 2001). Faktum er, at nedsat forarbejdningshastighed er et kendetegn for frontal subkortikal skade, hvilket igen er forbundet med neurologiske sygdomme forårsaget af virus, fx covid-19 eller HIV med neurologiske komplikationer (Hellmuth et al., 2021). Uanset om det drejer sig om virusets neurotrope egenskaber eller den lokale inflammatoriske respons, som fremkaldes, eller en kombination af begge, er ideomotorisk langsomhed et meget almindeligt og tidligt symptom i forbindelse med disse frontale subkortikale skader. Ved at påvirke informationsbearbejdningen spiller ideomotorisk langsomhed en fremtrædende rolle med hensyn til de problemer, som patienterne møder i deres hverdag. Den er forbundet med neuropatologiske skader og er derfor en tydelig markør for subkortikale skader (Suarez et al.; 2000).

PSYKIATRISKE FØLGESYGDOMME OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAGET AF COVID-19

Indirekte konsekvenser af covid-19

De kognitive effekter af covid skal også forstås i en mere generel kontekst af psykologisk og emotionel dysfunktion, fx depression, angst, søvnforstyrrelser og posttraumatisk stresssyndrom. Konsekvenserne af pandemien kan også observeres hos personer, som ikke selv har haft covid-19. Kocevka et al. (2020) gør opmærksom på, hvordan søvnkvaliteten påvirkes af coronakrisen. Studiet viste, at personer, der tidligere havde en dårlig søvnkvalitet, havde en tendens til at have en forbedret søvnkvalitet, mens dem, der tidligere havde en god søvnkvalitet, havde en tendens til at have en forringet søvnkvalitet i forbindelse med tiltagende restriktioner. Det har især vist sig, at negativ affekt og uro er de bedste prædiktorer for nedsat søvnkvalitet (Kocevska et al., 2020; Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Derfor er det vigtigt at tage effekten af søvn i betragtning, når man evaluerer konsekvenserne af covid-19-pandemien, eftersom der er en kobling mellem søvn, psykiatriske tilstande og en øget risiko for at udvikle nye sygdomme (Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Moreno et al. (2020) og Nogueira et al. (2021) videreudvikler dette ved at påpege, at coronakrisen er årsagen til forøgede angst- og depressive symptomer især på grund af stigningen i psykosociale stressorer.

Sammenfatning

På baggrund af den ovenfor beskrevne forskning om eventuelle konsekvenser efter gennemgået infektion og indirekte indvirkning af coronakrisen bør vurderingen af patienter fokusere på at søge efter forekomsten af emotionelle forandringer, indvirkningen af mulig komorbiditet samt de kognitive elementer, der som regel forekommer i forbindelse med frontal subkortikal skade. På grund af antagelserne om hjernestammen og det limbiske system bør anamnesen også inkludere mulige forandringer i patientens søvn og humør. Guedj et al. (2021) diskuterer, hvordan hypometabolisme påvirker lugtenerven, det limbiske system, hjernestammen og lillehjernen, hvilket bør gøre klinikere opmærksomme på en potentiel forringelse af vågenhed og søvn i forbindelse med følelsesmæssige problemer. En klinisk vurdering bør derfor undersøge enkel og kompleks reaktionstid, problemer med anterograd hukommelse (evnen til at lagre ny information), evnen til specifikt at huske begivenheder fra minder samt angst og depression.

*Hos covidpatienter med kraftig respiratorisk påvirkning, som har krævet langvarig intensivpleje, er neurokognitive forstyrrelser en mere direkte konsekvens af hypoxi eller den medicin, der er blevet anvendt, og er svære at adskille fra dem, der er direkte relaterede til virusset.

Vi vil gerne takke professor Jean-Jacques Hauw, som har været så venlig at gennemgå denne artikel.

PSYKIATRISKE FØLGESYGDOMME OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAGET AF COVID-19

Referencer:

- Ardila, A. & Lahiri, D., (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14, 1377-1378.
- Batty, G. D., Deary, I. J. & Gale, C. R. Pre-pandemic cognitive function and COVID-19 mortality: prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2021 May;36(5):559-564. doi: 10.1007/s10654-021-00743-7. Epub 2021 Apr 24.
- Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M. & Allegri R. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Nov 19;S0004-282X2021005023203. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320.
- Daroische, R., Hemminghyth, M. S., Eilertsen, T. H., Breivte, M. H. & Chwyszczuk L. J. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021 Jul 29;12:699582. doi: 10.3389/fneur.2021.699582.
- Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M. R., Bai, F., Poletti, B., Brugnera, A., Silani, V., D'Arminio Monforte, A. & Priori A. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021 Feb 13;11(2):235. doi: 10.3390/brainsci11020235.
- Gouraud, C., Bottemanne, H., Lahlou-Laforêt, K., Blanchard, A., Günther, S., Batti, S. E., Auclin, E., Limosin, F., Hulot, J. S., Lebeaux, D. & Lemogne, C. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry*. 2021 Sep 3;12:725861.
- Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Cammilleri, S. & Raoult D. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):592-595. doi: 10.1007/s00259-020-04973-x.
- Hellmuth, J., Barnett, T. A., Asken, B. M., Kelly, J. D., Torres, L., Stephens, M. L., Greenhouse, B., Martin, J. N., Chow, F. C., Deeks, S. G., Greene, M., Miller, B. L., Annan, W., Henrich, T. J. & Peluso M. J. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):191-195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4.
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M. & Meziani, F. (2020) Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 382(23):2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H. & Gunning, F. M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.
- Kocevská, D., Blanken, T. F., Van Someren, E. J. W. & Rosler, L. (2020). Sleep quality during the COVID-19 pandemic: not one size fits all. *Sleep Medicine*, 76, 86-88.
- Kossigan Kokou-Kpolou, C., Megalakaki, O., Laimou, D. & Kousouri, M. (2020). Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: prevalence, severity and associated risk factors in French population. *Psychiatry Research*, 290, 113128.
- Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Bhat, A., Paneyala, S., Patteswari, D., Sakharkar, M. K., Hamdan, H., Ojcius, D. M., Bolla, S. R., Essa, M. M., Chidambaram, S. B. & Qoronfle, M. W. (2020) Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis*:iid3.387. <https://doi.org/10.1002/iid3.387>.
- Miners, S., Kehoe, P. G. & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12:170.
- Mirfazeli, F. S., Sarabi-Jamab, A., Jahanbakshi, A., Kordi, A., Javadnia, P., Vahid Sharia, S., Aloosh, O., Almazi-Dooghaee, M. & Reza Faiz, S. H. (2020). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Nature Research*, 10:20-957
- Moreno, C. et al., (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, 813-824.

PSYKIATRISKE FØLGESYGDOMME OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAGET AF COVID-19

- Nogueira, J., Gerardo, B., Silva, A. R., Pinto, P., Barbosa, R., Soares, S., Baptista, B., Paquete, C., Cabral-Pinto, M., Vilar, M. M., Simões, M. R. & Freitas S. Effects of restraining measures due to COVID-19: Pre- and post-lockdown cognitive status and mental health. *Curr Psychol*. 2021 Apr 21:1-10. doi: 10.1007/s12144-021-01747-y.
- Ritchie, K., Chan, D. & Watermeyer, T. (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2(2):fcaa069. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>
- Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A. V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O. E., Liu, F., Dai, Y., Szigeti-Buck, K., Yasumoto, Y., Wang, G., Castaldi, C., Heltke, J., Ng, E., Wheeler, J., Alfajaro, M. M., Levavasseur, E., Fontes, B., Ravindra, N. G., Van Dijk, D., Mane, S., Gunel, M., Ring, A., Jaffar Kazmi, S. A., Zhang, K., Wilen, C. B., Horvath, T. L., Plu, I., Haik, S., Thomas, J. L., Louvi, A., Farhadian, S. F., Huttner, A., Seilhean, D., Renier, N., Bilguvar, K. & Iwasaki, A. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *bioRxiv* 2020 Sep 8:2020.06.25.169946. doi: 10.1101/2020.06.25.169946.
- Stankoff, B., Tourbah, A., Suarez, S., Turell, E., Stievenart, J. L., Payan, C., Coutellier A., Herson, S., Baril, L., Bricaire, F., Calvez, V., Cabanis, E. A., Lacomblez, L. & Lubetzki, C. Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):112-5. doi: 10.1212/wnl.56.1.112. PMID: 11148248.
- Suarez, S. V, Stankoff, B., Conquy, L., Rosenblum, O., Seilhean, D., Arvanitakis, Z., Lazarini, F., Bricaire, F., Lubetzki, C., Hauw, J. J. & Dubois, B. (2000) Similar subcortical pattern of cognitive impairment in AIDS patients with and without dementia. *Eur J Neurol* 7(2):151-158 .
- Suarez, S., Eynard, B. & Granon, S. A Dissociation of Attention, Executive Function and Reaction to Difficulty: Development of the MindPulse Test, a Novel Digital Neuropsychological Test for Precise Quantification of Perceptual-Motor Decision-Making Processes. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:650219. doi: 10.3389/fnins.2021.650219.
- Suarez, S., Eynard, B., Granon, S., et al. (2019). Method and System for Testing Cognition by Processing a Subject's Response to Stimuli. *International PCT Application PCT/FR2020/051299*.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J. & Frieese, M. A. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205. PMID: 33376990; PMCID: PMC7717144.
- Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., et al., 2020. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban* 1/4 J. Zhejiang. Univ. Med. Sci. 49, 147-157.
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Luy, H., Shi, c. & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98-102.