

Psykiatriske følgesykdommer og nevrologiske skader forårsaket av covid-19

PSYKIATRISKE FØLGESYKDOMMER OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAKET AV COVID-19

Psykiatriske følgesykdommer og neurologiske skader forårsaket av covid-19

Skrevet av: *Charlotte Mennetrey & Sandra Suarez*

Det er rapportert om et økende antall neurologiske følgesykdommer og psykiatriske skader som konsekvens av covid-19 (Romagnolo et al., 2020; Taquet et al., 2021; Xu et al., 2020), som regel forbundet med kognitiv dysfunksjon. Mirfazeli et al. (2020) undersøkte symptomatiske nevropsykiatriske symptomer etter covid-19-infeksjonen hos 201 pasienter. Av dem hadde 151 pasienter minst ett nevropsykiatrisk symptom. I en retrospektiv studie (Taquet et al., 2021) ble 236279 pasienter som hadde testet positivt for covid-19 sammenlignet med to kontrollgrupper av pasienter med respirasjonssvikt. Studien viste en økt risiko for psykiatriske og neurologiske skader etter seks måneder i covid-19-kohorten sammenlignet med kontrollgruppene. Forfatterne har mistanke om at disse følgesykdommene varer mye lenger enn studiens seks måneder, og at de ikke er avgrenset til pasienter som har vært innlagt på sykehus.

Kognitive komplikasjoner etter covid-19 har blitt undersøkt i et raskt økende antall studier.* Avhengig av type studie hadde mellom 15 og 80 prosent av covid-19-pasienter generelle kognitive endringer (Daroische et al., 2021), særlig i hukommelsesfunksjoner. Andre studier har vist at også språklige og eksekutive funksjoner samt oppmerksomhetsfunksjoner kan bli påvirket av sykdommen (Daroische et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Ferrucci et al., 2021).

Zhou et al. (2020) undersøkte effekten av covid-19-infeksjonen på evnen til å opprettholde oppmerksomheten. Forskerne sammenlignet 29 covid-19-pasienter (30–64 år) som befant seg i den postakutte fasen (mellom to og tre uker etter infeksjonen) med en matchet kontrollgruppe. De observerte en reduksjon i antall korrekte svar, en økning i antall feil, og større variasjoner i svartidene på tester som målte opprettholdt og selektiv oppmerksomhet. Den økte reaksjonstiden (RT) kunne også knyttes til biomarkører for inflammatorisk reaksjon, som ble målt gjennom blodkonsentrasjon i C-reaktivt protein (Zhou et al., 2020). En lignende kobling mellom inflammatoriske markører og reaksjonstid beskrives også ofte ved mange andre sykdommer, som for eksempel polio, influensa og kronisk tretthetssyndrom. Denne endringen i prosesseringshastighet og RT uten rask forbedring ses i mange studier. For eksempel viste Ferrucci et al. (2021) svekket reaksjonstid hos 26,3 prosent av pasienter fem måneder etter sykehusinnleggelse som følge av en mindre alvorlig covid-19-infeksjon. For pasienter med en mer alvorlig infeksjon og et lengre sykehusopphold er tilsvarende tall 40 prosent (Jaywant et al., 2021). Reaksjonstid kan derfor være et verdifullt mål å bruke ved utredning av individer som lider av langvarige senfølgesymptomer.

PSYKIATRISKE FØLGESYKDOMMER OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAKET AV COVID-19

I tillegg til hukommelsesendringer ble det også funnet forstyrrelser i eksekutive funksjoner og oppmerksomhetsfunksjoner hos 36prosent av pasienter (Helms et al., 2020; Ardila & Lahira, 2020; Ferruci et al., 2021; Daroische et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Jaywant et al., 2021) også i etterkant av restitusjon (recovery) etter en covid-19-infeksjon (Almeria et al., 2020; Song et al., 2020; Woo et al., 2020). Det ser ut til at hippocampus, en subkortikalstruktur som er avgjørende for hukommelsen, er sårbar for covid-19 (Ritchie et al., 2020). Ifølge Jaywant et al. (2021) skulle 55prosent av de tilfrisknede pasientene være påvirket av hukommelsesforstyrrelser, 46prosent av forandringer i eksekutive funksjoner og 47prosent av endringer i evnen til oppmerksomhet og kognitiv fleksibilitet. Hos pasienter med et lettere covid-19-forløp ble det også funnet tegn til forstyrrelser i de delene av hjernen som er forbundet med eksekutive funksjoner og arbeidsminne, men disse resultatene må bekreftes i fremtidige studier (Hellmuth et al., 2021).

En nylig gjennomført metaanalyse undersøkte korrelasjoner mellom aktuelle kliniske tegn og mulige langsiktige neurologiske konsekvenser (Mahalakshmi et al., 2020). Forfatterne vil gjøre helsepersonell oppmerksomt på potensielle konsekvenser av covid-19. Miners et al. (2020) minner særlig om koblingen til neurologiske skader som er observert for covid-19, iskemisk eller hemoragisk slag, samt de kognitive konsekvensene som de kan forårsake, særlig for de sårbare nettverkene i den hvite hjernesubstansen. Disse nettverkene spiller en avgjørende rolle for kognitive funksjoner, og særlig for hastighet av informasjonsprosessering (Miners et al., 2020).

At en virusforårsaket nerveskade kan gi opphav til frontal-subkortikale forstyrrelser og dermed påvirke hastigheten av informasjonsprosessering, har vært kjent lenge (Stankoff et al., 2001). Faktum er at svekket prosesseringshastighet er et kjennetegn på en frontal-subkortikal skade, som i sin tur ofte er forbundet med virusforårsakede neurologiske sykdommer som for eksempel covid-19 eller HIV med neurologiske komplikasjoner (Hellmuth et al., 2021). Uavhengig av om det dreier seg om virusets nevrotrope egenskaper eller den lokale inflammatoriske responsen som frembringes, eller en kombinasjon av begge, er ideomotorisk langsomhet et svært vanlig og tidlig symptom ved slike frontal-subkortikale skader. Ved å påvirke informasjonsprosesseringen har ideomotorisk langsomhet en fremtredende rolle når det gjelder vansker som pasientene møter i hverdagen. Den er knyttet til nevropatologiske skader og er derfor en tydelig markør for subkortikale skader (Suarez et al.; 2000).

PSYKIATRISKE FØLGESYKDOMMER OG NEVROLOGISKE SKADER FORÅRSAKET AV COVID-19

Indirekte konsekvenser av covid-19

De kognitive effektene av covid-19 må også forstås i en mer generell sammenheng relatert til psykisk og emosjonell dysfunksjon, som for eksempel depresjon, angst, søvnforstyrrelser og posttraumatisk stresslidelse.

Konsekvensene av pandemien kan også observeres hos personer som ikke selv har vært rammet av covid-19. Kocevka et al. (2020) så på hvordan søvnkvaliteten ble påvirket av koronakrisen. Studien viste at personer med tidligere dårlig søvnkvalitet hadde en tendens til å oppvise bedre søvnkvalitet, mens de som tidligere hadde rapportert om en god søvnkvalitet, hadde en tendens til å oppvise dårligere søvnkvalitet i forbindelse med økende restriksjoner. Særlig har det vist seg at negativ affekt og uro er gode prediktorer for svekket søvnkvalitet (Kocevska et al., 2020; Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Derfor er det viktig å ta hensyn til effekten på søvn når konsekvensene av covid-19-pandemien vurderes, ettersom det finnes en kobling mellom søvn, psykiatriske tilstander og økt risiko for å utvikle nye sykdommer (Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Moreno et al. (2020) og Nogueira et al. (2021) viderefører dette argumentet ved å påpeke at koronakrisen er årsaken til økte symptomer på angst og depresjon, særlig som følge av flere psykososiale stressorer.

Oppsummering

Ut fra forskningen som er beskrevet over, bør vurderingen av pasienter fokuseres på forekomst av emosjonelle forandringer, påvirkning av mulig samsykelighet samt de kognitive konsekvensene som vanligvis forekommer ved en frontal-subkortikal skade. Anamnesen bør også inkludere mulige endringer i pasientens søvn og humør. Guedj et al. (2021) diskuterer hvordan hypometabolisme påvirker luktekolben, det limbiske system, hjernestammen og lillehjernen, noe som bør gjøre klinikere oppmerksom på potensiell svekket årvåkent og søvnforstyrrelser forbundet med følelsesmessige vansker. En klinisk vurdering bør derfor omfatte undersøkelse av enkel og kompleks reaksjonstid, problemer med anterograd hukommelse (evnen til å lagre ny informasjon), evnen til spesifikt å gjenkalle hendelser fra minnet, samt angst og depresjon.

*Hos covid-19-pasienter med alvorlige respiratoriske komplikasjoner som har krevd langvarig intensivbehandling, er neurokognitive forstyrrelser en mer direkte følge av hypoksi og/eller av medikamenter som er brukt, og er vanskelige å skille fra de faktorene som er direkte relatert til viruset.

Vi vil takke professor Jean-Jacques Hauw, som har vært så vennlig å granske denne artikkelen.

PSYKIATRISKE FØLGESYKDOMMER OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAKET AV COVID-19

Referanser:

- 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., Chwiszczuk, 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., Botteman, 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 Fench 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 FØLGESYKDOMMER OG NEUROLOGISKE SKADER FORÅRSAKET AV 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., Friese, 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.