

# Neuropsykiatriske sequelae efter viral meningitis hos voksne

Jesper Damsgaard<sup>1</sup>, Simon Hjerrild<sup>2</sup>, Signe Groth Renvillard<sup>2</sup> & Peter Derek Christian Leutscher<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Q-forskning, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby, og  
2) Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov

Viral meningitis (VM) opfattes som en selvlimiterende og relativt mildt forløbende klinisk tilstand. I modsætning til viral encefalitis (VE) og bakteriel meningitis (BM) bedømmes prognosen for VM som værende god [1-3]. Denne statusartikel har til formål at beskrive publicerede studier, hvor man har undersøgt, om VM kan medføre længerevarende postinfektive neuropsykiatriske sequelae, som det er velbeskrevet for VE [4]. Begrebet neuropsykiatri dækker her over såvel psykiske som kognitive samt neurovegetative symptomer, eksempelvis søvnforstyrrelser.

## DEFINITION OG AFGRÆNSNING

VM udgør en undergruppe af serøs (aseptisk) meningitis. I cerebrospinalvæsken findes mononukleær pleocytose og negativ bakteriel dyrkning. Diagnosen VM stilles typisk ved positivt svar på virus-polymerasekædereaktion. I symptom billedet indgår typisk triaden feber, hovedpine og fotofobi. Ved ændret bevidsthedsniveau og/eller neurologiske udfaldssymptomer bør man få mistanke om VE [5, 6]. I nogle tilfælde eksisterer der dog et mere sammenfaldende klinisk billede af VM og VE, hvor viral meningoencefalitis (VME) formentlig vil være en mere korrekt dækkende diagnose for den kliniske tilstand [1-3]. Til videre afklaring bør magnetisk resonans (MR)-skanning og

elektroencefalografi (EEG) indgå i udredningsprogrammet [5-7].

## Forekomst og ætiologi

Incidensen af VM i Danmark kendes ikke med sikkerhed, da VM ikke er anmeldelsespligtig. Et finsk studie viste en årlig incidens af serøs meningitis blandt voksne på 7,6 pr. 100.000 [8], hvilket svarer til en estimeret incidens på 300-400 tilfælde om året i Danmark. Viral agens findes i 31-66% af tilfældene med serøs meningitis, og hyppigst er humane *Herpesviridae* og *Enterovirus* [9-13].

## METODE

Der blev foretaget en PubMed- og Embasesøgning på engelsksprogede studier, der inkluderede immunkompetente voksne patienter (> 15 år). *Medical subject heading*-termene var *viral meningitis*, *aseptic meningitis*, *viral encephalitis*, *cognition*, *sequelae* og *neuropsychological*.

## NEUROPSYKIATRISKE SEQUELAE

### BLANDT PATIENTER MED VIRAL MENINGITIS

Der blev fundet fire egnede artikler, der udgik fra tre studier, hvor neuropsykiatriske sequelae efter VM var blevet undersøgt [14-17]. Nedenfor er de fire artikler nærmere beskrevet. **Tablet 1** giver et samlet overblik



TABEL 1

Oversigt over de refererede studier omhandlende viral meningitis og neuropsykiatriske sequelae.

Reference, år	Studiepopulation (n)	Opfølgning	Viral ætiologi, %	Parakliniske undersøgelser		Neuropsykiatriske undersøgelser		
				MR	EEG	kognition	neurovegetative sympt.	depression
Schmidt et al, 2006 [14, 17] <sup>a</sup>	VM (59)	1-12 år	Herpesviridae, 19	Normal (ved VM)	Ej oplyst	Neuropsykologisk testbatteri	Spørgeskema	BDI
	BM (59)		Morbillivirus, 6					
	KP (30)		Enterovirus, 4					
Sittinger et al, 2002 [15] <sup>a</sup>	VM (16)	1-3 år	Enterovirus, 19	Normal	Normal	Neuropsykologisk testbatteri	Ej udført	BDI
	VME (5)		Myxovirus, 14					
	KP (21)		Herpesviridae, 10					
Hotopf et al, 1996 [16] <sup>b</sup>	VM (83)	½-2 år	Ikke specificeret	Ej oplyst	Ej oplyst	Ej udført	Spørgeskema	BDI
	KP (76)							

BDI = Bech Depression Inventory; BM = bakteriel meningitis; EEG = elektroencefalografi; KP = kontrolpersoner; MR = magnetisk resonans-skanning; VM = viral meningitis; VME = viral meningoencefalitis.

a) Retrospektivt studium; b) Prospektivt studium.

over studierne, mens uddrag af forfatterens hovedkonklusioner er anført i Tabel 2.

### Kognition

Schmidt et al viste, at VM-patienterne havde eksekutive og visuokonstruktive deficit i forhold til raske kontrolpersoner efter 1-12 års opfølgning [14]. Såvel VM- som BM-patienter havde signifikant nedsat global kognitiv funktion udledt fra substest inden for forskellige kognitive domæner. Det var kun ved domænerne korttids- og arbejdshukommelse, at BM-patienterne klarede sig signifikant dårligere end VM-patienterne. VM-patienterne havde ved MR-skanning ingen læsioner, der kunne tilskrives infektionen. Ved indlæggelsen havde VM-patienterne mindre påvirket uspecificeret neurologi og scorede højere på Glasgow Coma Scale end patienterne med BM ( $14,9_{VM} \pm 0,4$ ;  $13,1_{BM} \pm 2,7$ ;  $p < 0,01$ ). Ved en opfølgende neurologisk undersøgelse blev der påvist abnorme, men ikke nærmere specificerede fund hos 32% af VM- og 81% af BM-patienterne. BM-patienterne havde flere neurologiske og psykiske symptomer end VM-patienterne og klarede almindelige daglige aktiviteter dårligere end VM-patienterne og kontrolpersonerne. Ingen patienter med VM mistede arbejdsevnen i opfølgingsperioden.

I et andet opfølgingsstudie fandt Sittinger et al, at VM-patienterne efter 1-3 år havde signifikant nedsat hukommelsesfunktion og lavere psykomotorisk tempo, end raske kontrolpersoner havde [15]. Patienterne havde et ukompliceret og kortvarigt indlæggelsesforløb og var i klinisk remission ved udskrivelsen. Ingen af patienterne havde påviselige læsioner ved EEG, MR-skanning eller computertomo-

grafi. Vurderet ud fra substest havde patienterne i forhold til kontrolpersonerne en signifikant dårligere global kognitiv funktion, der hos 38% af VM-patienterne blev kategoriseret til at være let til moderat nedsat, hvilket var signifikant. Ved opfølgning klagede patienterne over irritabilitet og søvnforstyrrelser, men der var ingen forskel i hyppighed i forhold til kontrolpersonerne. Neurologiske deficit i form af refleksforstyrrelser blev fundet hos 14% og diskret facialisparesse hos 5% af VM-patienterne. To af VM-patienterne kunne ikke vende tilbage til deres normale arbejde.

### Neurovegetative symptomer

I et prospektivt studie af *Enterovirus*-associeret kronisk træthedssyndrom undersøgte Hotopf et al VM-patienter i forhold til kontrolpersoner med hensyn til selvlimiterende noncerebral viral infektion [16]. VM-patienterne havde sammenlignet med kontrolpersonerne ikke øget forekomst af træthed, neurolo-



TABEL 2

Uddrag af studierne hovedkonklusioner.

Reference	Hovedkonklusioner
Schmidt et al, 2006 [14, 17]	VM-patienter kan få postinfektive neuropsykologiske sequelae
Sittinger et al, 2002 [15]	VM-patienter kan postinfektivt få længerevarende neuropsykologiske sequelae
Hotopf et al, 1996 [16]	Ingen association mellem <i>Enterovirus</i> -infektion og kronisk træthed

VM = viral meningitis.

Ved en neuropsykologisk undersøgelse belyses patientens kognitive funktioner, såsom koncentrations- og opmærksomhedsevne, hukommelse, sprog, mentalt tempo samt evnen til at bearbejde synsindtryk.



giske symptomer, psykisk morbiditet eller lavere livskvalitet. Varigheden af hospitalsopholdet, der kan benyttes som mål for sygdommens sværhedsgrad, var ikke korreleret til udviklingen af kronisk træthedssyndrom.

I det førnævnte studie af *Schmidt et al* fandt man desuden, at både VM- og BM-patienter adskilte sig signifikant fra kontrolgruppen med hensyn til forstyrret søvn, dårligere søvnkvalitet og ændret søvnvarighed [17]. Der var ikke signifikant forskel på de to patientgrupper i rapportering af søvnforstyrrelser. Der fandtes ingen korrelation mellem kliniske faktorer og søvnforstyrrelser.

### Depression

Ingen af patientgrupperne i de ovennævnte studier havde større forekomst af depressive symptomer, end kontrolpersonerne havde [14-17].

### ANDRE OPFØLGINGSSTUDIER AF VIRAL MENINGITIS

Ved litteratursøgningen blev der fundet yderligere fire studier, hvor man blot rapporterede om fund af neuropsykiatriske sequelae [11, 13, 18, 19]. Det blev beskrevet, at 7% af 43 patienter med serøs meningitis havde persisterende kognitive sequelae over en tremånedersopfølgingsperiode [11]. I et studie over Herpes simplex type 2-meningitis fandtes neuropsykiatriske sequelae hos 35% af 43 patienter [13], og i et andet tilsvarende studie fandt man, at 8% af 40 patienter klagede over træthed og koncentrationsbesvær [18]. Desuden er i efterforløbet af varicella-zoster-meningitis blevet rapporteret om neuropsykiatriske sequelae [19].

### DISKUSSION

Kognitive sequelae hos VM-patienter inden for psykomotorisk tempo samt eksekutive og visuokonstruktive funktioner [14, 15] giver anledning til kritisk revurdering af VM som en ubetinget mildt forløbende infektion. Men at der hos op til 38% af VM patienterne postinfektøst udvikles let til moderat nedsat kognitiv funktion, må tolkes med varsomhed, idet forfatterne ikke korrigerede for multipel testning [15]. Normale fund ved billeddiagnostik og neurologisk undersøgelse kan ikke benyttes til at udelukke tilstedeværelse eller risiko for udvikling af kognitiv dysfunktion hos VM-patienter. Man har således ikke kunnet påvise en prædiktiv værdi af MR-skanning med standardsekvenser i relation til udvikling af neuropsykiatriske sequelae hos VM-patienterne [11, 14, 15]. Endvidere er det vist, at VM kan give anledning til persisterende søvnforstyrrelser [17], som det også er observeret ved andre cerebrale lidelser [20].

Et gennemgående problem i de få publicerede studier er en manglende entydig definition af diagnosen VM. Patienterne er over en bred kam defineret som VM-tilfælde. Det må dog påpeges, at en stor procentdel af patienterne burde have fået diagnosen serøs meningitis, idet der ikke var verificeret viral ætiologi. Således forbliver ætiologien ukendt i 34-69% af tilfældene [9-11]. Diagnosticeringen besværliggøres yderligere af, at der ikke eksisterer symptomer, som er patognomoniske for VM. Desuden kan flere af de samme virus medføre såvel VM som VE. I ætiologibestemmelse inden for VM har man fokuseret på infektiøse agens, men nye fund ved VE viser, at fokus også bør rettes mod autoimmune årsager [7].

Et andet vigtigt kritikpunkt ved de refererede studier er, at der ikke bliver redegjort nærmere for adskillelsen mellem VM og VE. Der mangler således oplysninger om de diagnostisk understøttende



### FAKTABOKS

Serøs meningitis er karakteriseret ved fund af mononukleær pleocytose i spinalvæsken samt negativ bakteriel dyrkning.

Ved fund af virus i spinalvæsken benævnes tilstanden viral meningitis (VM), som udgør en undergruppe af serøs meningitis. Viral agens findes i 31-66% (hyppigst *Enterovirus* og *Herpesviridae*) af det samlede antal tilfælde med serøs meningitis.

Symptombilledet ved VM er typisk meningismus, der er præget af triaden feber, hovedpine og fotofobi.

Ved ændret bevidsthedstilstand og/eller neurologiske udfaldssymptomer som tegn på parenkymatøs påvirkning bør man have mistanke om viral encefalitis (VE) eller meningoencefalitis (VME).

Det estimeres, at der forekommer 200-300 VM-tilfælde årligt i Danmark. Muligvis er tallet højere, eftersom ikke alle patienter bliver indlagt og diagnosticeret.

Patienter med VM eller anden infektion i centralnervesystemet bør ved ambulant opfølgning henvises til nærmere udredning i neuropsykologisk regi, hvis der er mistanke om postinfektøse kognitive sequelae.

kliniske fund, herunder forekomst af ændret bevidsthedsniveau og neurologiske udfaldssymptomer. Anvendelse af EEG kunne med fordel være benyttet til differentiering af de to diagnoser [1, 7]. De beskrevne uspecificerede neurologiske fund [14, 15, 17] peger på det eksisterende kliniske overlap mellem VM og VE, hvorfor VME i visse patientforløb synes at være en bedre dækkende diagnostisk betegnelse [15]. Af andre metodologiske problemer kan anføres, at man sammenligner patienter med raske kontrolpersoner [14, 15, 17], hvor det kan være svært at udtale sig om, hvorvidt den tilsyneladende nedsatte kognitive funktion skyldes generel uspecifik sygdom eller specifik infektionsneurologiske sequelae. Endvidere vanskeliggør det retrospektive studiedesign med varierende opfølgning og kontrolintervaller påvisning af sammenhæng mellem den oprindelige centralnervesystem (CNS)-infektion og efterfølgende neuropsykiatriske manifestationer.

Hvis patienter efter en infektion i CNS har neuropsykiatriske gener, anbefales det af *Sittinger et al.*, at de får udført en neuropsykologisk undersøgelse [15]. En tilsvarende anbefaling er givet i en finsk oversigtsartikel over VE-associerede neuropsykologiske sequelae, hvori det anføres, at ved mindste mistanke om kognitiv dysfunktion hos en patient med encefalitis bør der udføres afklarende neuropsykologiske undersøgelser [4]. Eftersom der eksisterer et klinisk overlap mellem VE og VM, vil det være nærliggende at lade ovenstående anbefalinger gælde for andre kategorier af CNS-infektioner, herunder VM og BM. Hvis en CNS-infektions-patient ved ambulant kontrol har kognitive gener, bør der henvises til neuropsykologisk udredning, ligesom der kan være behov for andre afklarende foranstaltninger (f.eks. kontakt til sagsbehandler, taleinstitut eller forsikringssselskab samt afklaring af erhvervsevne).

## KONKLUSION

Vores litteraturgennemgang peger på risiko for kognitiv dysfunktion og persistierende søvnforstyrrelser som følge af serøs meningitis hos voksne patienter. Der er behov for yderligere afdækkende studier af senfølger efter CNS-infektioner. Et forskningssamarbejde på tværs af fagspecialer (infektionsmedicin, neurologi og neuropsykologi) med udarbejdelse af kliniske retningslinjer for ambulant opfølgning, herunder neuropsykologisk udredning og rehabilitering, bør prioriteres.

**KORRESPONDANCE:** Peter Derek Christian Leutscher, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: peteleut@rm.dk

**ANTAGET:** 12. maj 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 13. juni 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Davis LE. Acute and recurrent viral meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:168-77.
2. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008;26:635-55.
3. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008;336:36-40.
4. Hokkanen L, Launes J. Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. *Neuropsychol Rehabil* 2007;17:450-77.
5. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010;17:999.
6. Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783-800.
7. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
8. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001;7:400-8.
9. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75-80.
10. Frantidou F, Kamaria F, Dumaidi K et al. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008;15:995-7.
11. Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003;10:271-80.
12. Donoso Mantke O, Vaheri A, Ambrose H et al. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill* 2008;17:13.
13. Omland LH, Vestergaard BF, Wandall JH. Herpes simplex virus type 2 infections of the central nervous system: a retrospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis* 2008;40:59-62.
14. Schmidt H, Heimann B, Djukic M et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 2006;129:333-45.
15. Sittinger H, Muller M, Schweizer I et al. Mild cognitive impairment after viral meningitis in adults. *J Neurol* 2002;249:554-60.
16. Hotopf M, Noah N, Wessely S. Chronic fatigue and minor psychiatric morbidity after viral meningitis: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:504-9.
17. Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T et al. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:554-8.
18. Aurelius E, Forsgren M, Gille E et al. Neurologic morbidity after herpes simplex virus type 2 meningitis: a retrospective study of 40 patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34:278-83.
19. Persson A, Bergstrom T, Lindh M et al. Varicella-zoster virus CNS disease – viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol* 2009;46:249-53.
20. Wilson S, Nutt DJ. Sleep disorders. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2008:73-90.