

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V09210730

Kognitive senfølger efter COVID-19

Sandra Lihn Nielsen¹, Tanja Ludwigsen¹, Stine Johnsen² & Kamilla Woznica Miskowiak^{1, 3}

1) Institut for Psykologi, Det Samfundsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Psykiatrisk Center København, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, Region Hovedstadens Psykiatri

Ugeskr Læger 2022;184:V09210730

HOVEDBUDSKABER

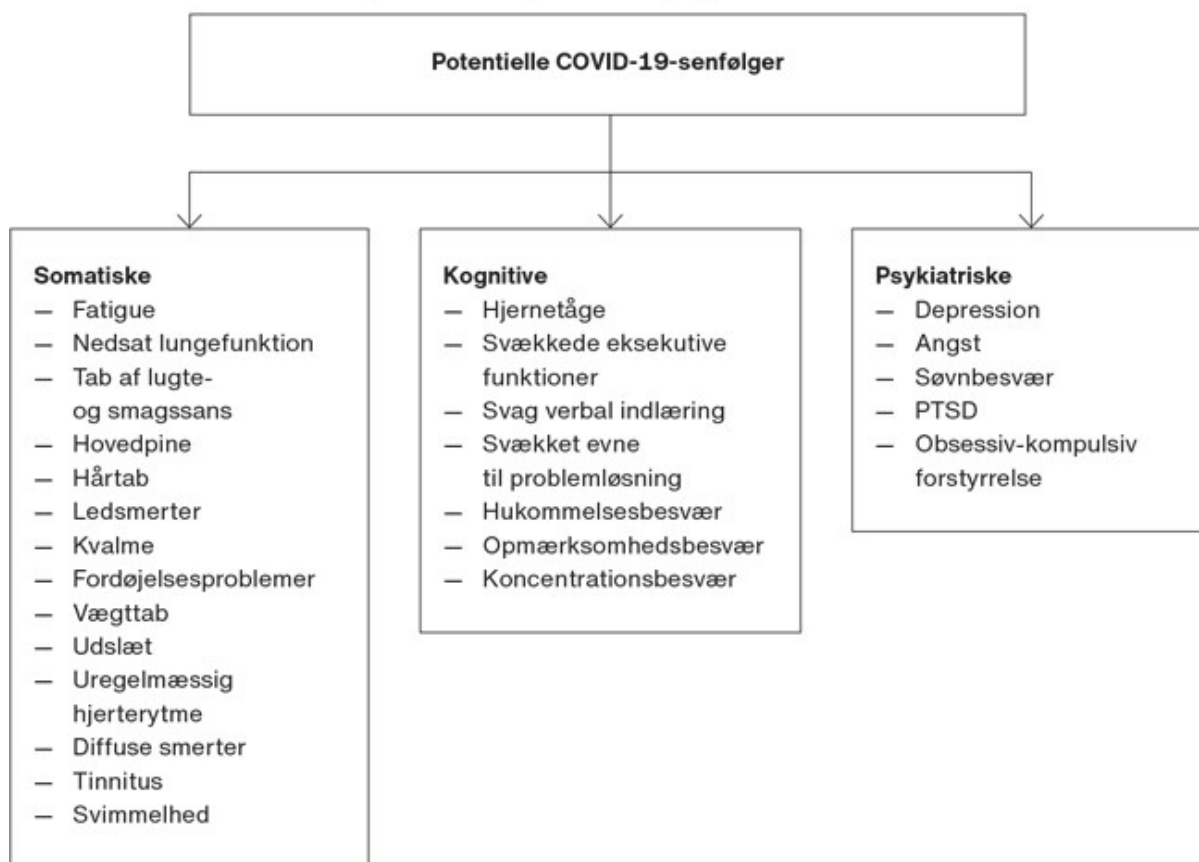
- En betydelig andel af patienter med COVID-19 oplever kognitive senfølger som hukommelses- og koncentrationsbesvær.
- Graden af kognitive senfølger påvirkes af biologiske, psykologiske og sociale faktorer.
- Kognitiv screening kan være gavnlige ved udredning af COVID-19-senfølger.

Et stigende antal mennesker lever med senfølger efter COVID-19 grundet den fortsatte spredning i samfundet. Estimater fra en stor britisk befolkningsundersøgelse tyder på, at der blandt personer med symptomatisk COVID-19 ses senfølger hos 22% og 18% hhv. fire og 12 uger efter akut sygdom [1]. Inkluderede man også ikkesymptomatiske personer, faldt tallene til hhv. 14% og 12% på disse tidspunkter. På baggrund af Sundhedsstyrelsens gennemgang af de foreliggende studier estimeres det, at omkring 50% af mennesker med COVID-19 oplever mindst et symptom i ≥ 12 uger efter deres sygdomsforløb, herunder åndenød, træthed, koncentrationsbesvær og smerter [2]. Sådanne senfølger, såkaldt long-COVID, kan ifølge eksperter blive den næste folkesundhedskatastrofe, som vil belaste sundhedssystemet og den økonomiske genopretning efter pandemien [3].

Sundhedsstyrelsen definerer COVID-19-senfølger som helbredsproblemer opstået under eller umiddelbart efter infektion med ny coronavirus, eller som er relateret til behandlingen heraf, og som er vedvarende i ≥ 12 uger i forlængelse af den akutte sygdom [4]. WHO har publiceret en enslydende definition, hvori kognitive vanskeligheder fremhæves som et hyppigt symptom [5]. Man har observeret mere end 50 long-COVID-symptomer, der kategoriseres som enten somatiske, kognitive eller neuropsykiatriske (**Figur 1**) [6]. Om end de mest syge patienter med COVID-19 ofte vil udvikle flest senfølger, findes der endnu ingen biomarkører, hvormed senfølgerne kan forudsiges eller diagnosticeres. For at undersøge og behandle patienter med senfølger har man på globalt plan etableret tværfaglige COVID-19-senfølgeklinikker, herunder også i de danske regioner.

I denne artikel fremlægges forskningsresultater vedrørende de potentielle kognitive senfølger af COVID-19 og et forslag til, hvordan de kan udredes og adresseres i senfølgeklinikkerne. Sådanne tiltag kan forhåbentlig bidrage til patientbehandlingen og dermed hjælpe patienterne tilbage til den hverdag, de havde, før de blev syge.

FIGUR 1 Overordnede kategorier af long-COVID-symptomer.



PRÆVALENS AF KOGNITIVE SENFØLGER

Den gennemsnitlige alder for patienter med COVID-19-senfølger er 40 år [3]. Dette betyder, at det ofte er den arbejdsdygtige andel af befolkningen, der rammes, hvilket kan føre til langtidssygemeldinger og nedsat arbejdskapacitet [3]. Imidlertid kan senfølger potentielt ramme folk i alle aldre, inklusive børn, for hvem prævalensen er 4-14% [7, 8]. Senfølger ses hyppigere blandt kvinder end mænd [1, 2, 9]. Risikofaktorer for kognitive senfølger er uvisse, om end sværhedsgraden af det akutte COVID-19-sygdomsforløb [10, 11] og højere BMI [9] synes at spille en rolle. Hyppige metodiske begrænsninger i studierne er den vage definition af senfølger, mangel på gode kontrolgrupper samt overvægt af studier baseret på subjektive mål.

En af de hyppigst rapporterede senfølger, der opleves af omkring 50% af patienter med long-COVID, er fatigue – en overvældende mental og fysisk udmattelse selv efter let aktivitet [6, 12, 13]. Fatigue er tæt forbundet med koncentrationsbesvær, som rapporteres af mere end 30% af patienter med long-COVID [6]. Disse kognitive senfølger er estimeret på baggrund af spørgeskemaundersøgelser og afspejler således subjektive vurderinger, som kan være farvet af depressionssymptomer og derfor ikke nødvendigvis stemmer overens med objektivt målbare kognitive præstationer på neuropsykologiske test [14]. Neuropsykologiske studier peger imidlertid også på nedsat kognitiv funktion hos en betydelig andel af personer, der har haft COVID-19. I et engelsk studie med online kognitiv testning af > 13.000 personer med tidligere COVID-19 fandt man en moderat reduktion i global kognitiv funktion på 0,6 standardafvigelse (SD) hos personer, som havde været i respirator, og på 0,5 SD hos personer, som havde været indlagt uden at være i respirator, sammenlignet med en rask kontrolgruppe [10].

Man har endvidere fundet »klinisk relevante« kognitive vanskeligheder (typisk defineret som ≥ 1 SD under normen) i flere måneder efter sygdommen hos 40-65% af patienter, som har været indlagt med COVID-19 [15, 16]. Hos ikkeindlagte personer med milde til moderate sygdomsforløb har man påvist nedsatte eksekutive funktioner, herunder problemløsning og mental fleksibilitet og/eller koncentrationsevne hos 27-50% og hukommelsesbesvær hos 33% i op til seks måneder efter raskmelding [6, 10, 13, 16, 17]. De omtalte studier har tværsektionelle design, som indebærer sammenligning med demografisk afstemte kontrolgrupper fremfor patienternes egen funktion før COVID-19, hvorfor der ikke kan drages endegyldige konklusioner angående fundenes kausalitet.

Kognitive senfølger efter COVID-19 består ofte i svækkelse af komplekse kognitive funktioner såsom verbal indlæring, koncentrationsevne og eksekutive funktioner og i mindre grad »basale« kognitive funktioner [10, 16]. Fatigue bidrager sandsynligvis til, at patienter oplever kognitive senfølger, men den relativt specifikke påvirkning af »højere« kognitive domæner tyder på, at senfølger ikke alene kan tilskrives fatigue, som ligeledes ville svække lavere domæner.

KOGNITIVE SENFØLGERS ÆTIOLOGI

I det internationale forskningsmiljø har der været en vis tøven i forhold til anerkendelsen af long-COVID som et legitimt syndrom. Én fløj mener, at long-COVID er et fysiopatologisk syndrom, der skal udredes og behandles, om end der fortsat mangler vished for, hvilke senfølger der specifikt skyldes SARS-CoV-2-infektion. En anden fløj har fremhævet, at long-COVID har et fortrinsvist psykogent grundlag og derfor ikke burde få et omfattende sundhedsfagligt fokus [3]. Denne skepsis har efterladt en stor patientgruppe med en følelse af ikke at blive hørt af sundhedsvæsenet [3].

Kognitive vanskeligheder er ikke en usædvanlig komplikation i forbindelse med somatisk sygdom og ses bl.a. efter indlæggelse ved svær sygdom og andre virusinfektioner [17, 18]. Der er dog voksende evidens for, at der er en række biologiske forhold, som kan give anledning til kognitive senfølger af COVID-19. F.eks. har man i et stort MR-hjerneskaningsstudie med før- og efter-skanninger påvist tab af grå substans i en række kortikale områder, herunder venstre parahippokampale gyrus, som er involveret i episodisk hukommelse, hos personer med selv milde til moderate sygdomsforløb [19].

Fire mulige biologiske forklaringer på de kognitive senfølger er blevet fremført: 1) utilstrækkelig ilttilførsel, 2) mikrobloodpropper, 3) inflammatoriske processer og 4) direkte virusinvasion i hjernen. Ekstremt lav (omkring 70%) iltmætning i blodet ses hos en stor andel af de indlagte patienter med COVID-19 [16, 20] som følge af nedsat lungefunktion og/eller nedsat regulering af vejrtrækningen i hjernens respirationscenter, hvilket kan resultere i uerkendt hypoksi [16, 21]. Utilstrækkelig ilttilførsel kan medføre skader i f.eks. hippocampus, der er særligt sårbar over for hypoksi, og dermed forringe den episodiske hukommelse. I overensstemmelse hermed fandt man i et dansk studie en sammenhæng mellem graden af nedsat lungefunktion og kognitive senfølger efter indlæggelse med COVID-19 [16]. En anden mulig biologisk forklaring er mikrobloodpropper i den hvide substans, hvilket er påvist hos patienter med COVID-19 ved hjerneskaningsstudier [22-24]. Om end årsagen til sådanne blodpropper endnu er uklar, har man i et nyt studie påvist forekomst af megakaryocytter, der er involveret i trombocytproduktionen, i kortikale kapillærer [25]. Blodpropper i hvid substans forstyrrer kommunikationen mellem neurale netværk, hvorfor de menes at bidrage signifikant til kognitive senfølger [11, 16]. Den tredje mekanisme er inflammation i hjernen og lækage af blod-hjerne-barrieren [22-24]. I en undersøgelse af hjernevæv fra afdøde patienter, som havde eller havde haft COVID-19, fandt man opregulering af inflammatoriske gener og nedbrydning af blod-hjerne-barrieren samt aktivering af mikroglia i cortex, hvilket er en indikator for neuroinflammation [26] og forbundet med svækkelse af opmærksomhed og arbejdshukommelse [15, 26]. Slutteligt er en mulig forklaring på kognitive senfølger direkte virusinvasion i hjernen via den

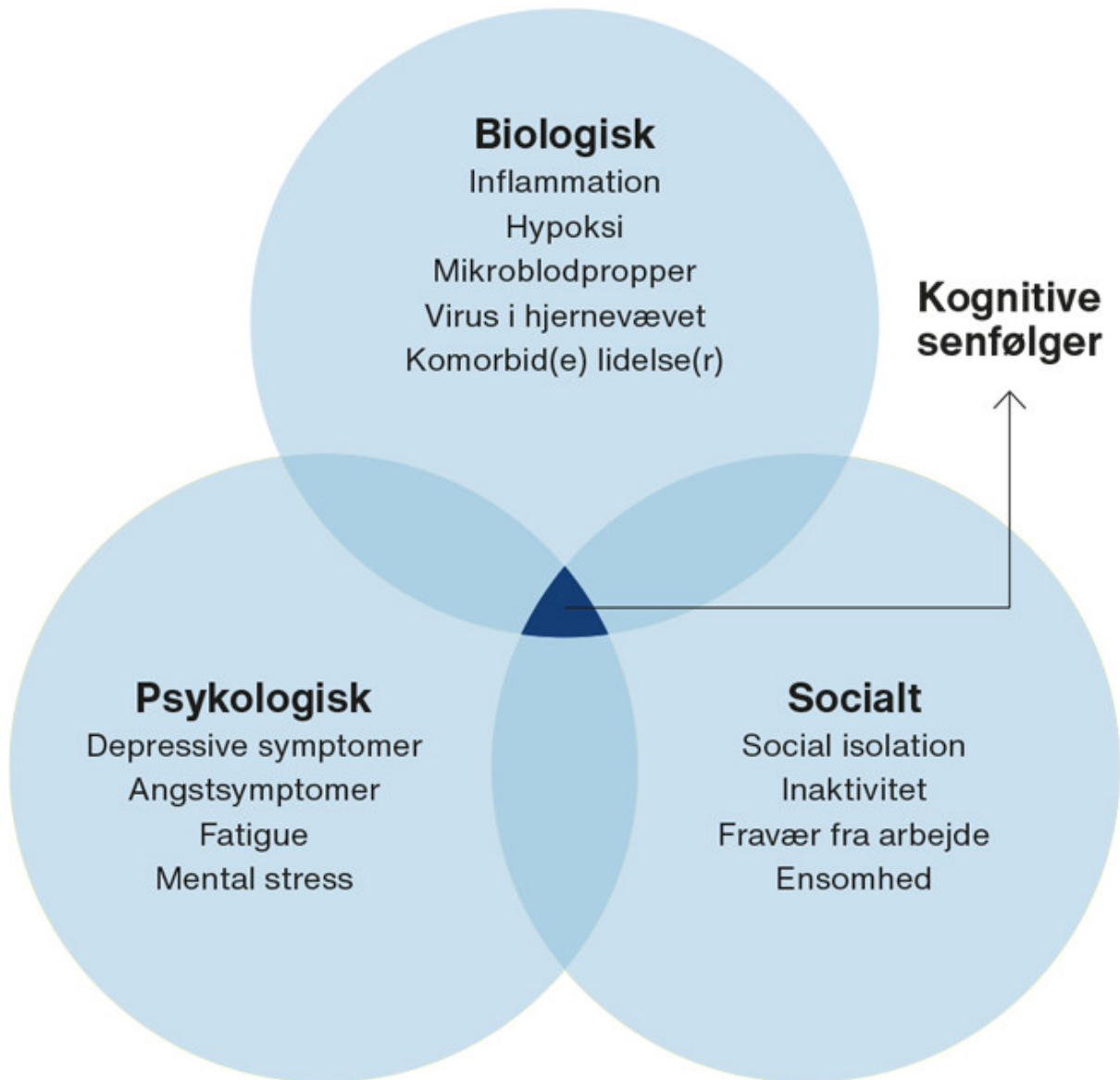
olfaktoriske pære. Konkret kan infektion af olfaktoriske sensoriske neuroner medføre, at virus får adgang til centralnervesystemet via den cribriforme plade [27]. Kognitive senfølger af COVID-19 kan formentlig ikke forklares med én af ovenstående biologiske mekanismer, men skyldes nok nærmere et komplekst og varierende samspil mellem disse [28].

BIOPSYKOSOCIALT PERSPEKTIV PÅ KOGNITIVE SENFØLGER

Ved udredning og behandling af kognitive senfølger er det vigtigt, at der foretages en helhedsorienteret undersøgelse af patienten for at sikre den rette rådgivning og behandling. Dette kan ske ved at supplere medicinske undersøgelser med en udredning af psykiske og sociale faktorer, som kan spille en rolle i ætiologien og vedligeholdelsen af senfølgerne (Figur 2).

Kognitive vanskeligheder efter COVID-19 kan udspringe og forværres af bl.a. mental stress, ensomhed, fysisk og mental inaktivitet og selve det at være indlagt ved svært sygdomsforløb. I en kognitiv testundersøgelse af > 300 personer har man f.eks. fundet, at social isolation under pandemien havde negativ indvirkning på kognitive evner [29]. De kognitive senfølger kan også forværres af neuropsykiatriske senfølger. En undersøgelse af sundhedsdata fra > 230.000 amerikanske patienter med COVID-19 viste, at 34% opfyldte kriterierne for en neurologisk eller psykiatrisk lidelse inden for seks måneder efter infektionen (heraf 13% med sygdomsdebut), hyppigst depression og angst [30]. Psykiatriske symptomer og potentielle kognitive senfølger påvirker derfor sandsynligvis hinanden og kan danne en ond cirkel [14]. Kognitive vanskeligheder kan spænde ben for, at patienterne kan fungere til daglig, og dermed føre til stress, angst og depressionssymptomer. Samtidig kan angst og depression i sig selv være forbundet med nedsat evne til at huske og koncentrere sig [14]. Det er derfor vigtigt at afdække patientens psykiske tilstand ud over de kognitive funktioner for at afklare relevante behandlingstiltag.

FIGUR 2 Bio-psyko-social model for kognitive senfølger af COVID-19.



KOGNITIV SCREENING PÅ SENFØLGEKLINIKKER I DANMARK

Sundhedsstyrelsens anbefalinger inkluderer udredning og behandling af kognitive senfølger [4], men det fremgår ikke tydeligt, hvordan der bør screenes for disse senfølger på de tværfaglige senfølgeklinikker. Dette er på trods af, at der findes høj prævalens og arbejdsmæssige, sociale og mentale konsekvenser for de berørte [16]. En kort og rentabel kognitiv screening på senfølgeklinikkerne kan derfor med fordel supplere de eksisterende undersøgelser med henblik på at forbedre diagnostik, støtte og behandling.

På senfølgeklinikken på Bispebjerg Hospital tilbydes patienter med long-COVID screening for kognitive vanskeligheder. Til dette anvendes Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-D) og Trail Making Test

(TMT) del B. SCIP-D består af fem delopgaver, som måler hhv. verbal indlæring, arbejdshukommelse, ordmobilisering, verbal hukommelse og psykomotorisk tempo [16], mens TMT-B måler eksekutive funktioner. Disse værktøjer er hurtige og relativt omkostningsfrie at administrere samt sensitive og valide til udredning af kognitive vanskeligheder, også blandt yngre, hos hvem demensscreeningsværktøjer er forbundet med loftseffekt [16]. Ud fra dette udarbejdes en screeningsrapport, som giver patienten indblik i, om vedkommende har objektive målbare kognitive senfølger, og i så fald inden for hvilke kognitive domæner. Det er forfatternes erfaring, at tilbagemeldingen kan være givtig for mange, idet den enten »frikender« dem fra kognitive vanskeligheder eller validerer disse. En sådan rapport kan desuden anvendes af en behandler som baggrund for en vurdering af patientens behov for støtte og behandling.

Korrespondance Kamilla Woznica Miskowiak. E-mail: kamilla.miskowiak@regionh.dk

Antaget 3. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. april 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V09210730

SUMMARY

Cognitive late sequelae of COVID-19

Sandra Lihn Nielsen, Tanja Ludwigsen, Stine Johnsen & Kamilla Woznica Miskowiak

Ugeskr Læger 2022;184:V09210730

Cognitive sequelae of COVID-19 including memory and concentration difficulties have been observed in 40-65% of persons who have been hospitalised with COVID-19 and 27-50% of non-hospitalised individuals. The cognitive impairments are associated with reduced work function and quality of life. This review recommends systematic cognition screening at long-COVID clinics using brief and feasible objective cognitive screeners, such as the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) and Trail Making Test B or similar tests with sensitivity to cognitive impairment in young populations.

REFERENCER

1. Office for National Statistics. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK, 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021> (25. nov 2021).
2. Sundhedsstyrelsen. Systematisk gennemgang af litteratur om senfølger efter COVID-19. Sundhedsstyrelsen, 2021.
3. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster — long-haul covid. *N Engl J Med.* 2021;385(7):577-9.
4. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for senfølger efter covid-19. Sundhedsstyrelsen; 2021.
5. World Health Organization. A clinical case definition of post covid-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (25. nov 2021).
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 long-term effects of covid-19: a systematic review and meta-analysis, 2021. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.27.21250617> (25. feb 2021).

7. Thomson H. Children with long covid. *New Sci.* 2021;249(3323):10–1.
8. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(10):708-18.
9. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):13153.
10. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19, 2021. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537021003242> (2. mar 2021).
11. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170.
12. Huang L, Yao Q, Gu X et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747-58.
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
14. Miskowiak K, Burdick K, Martinez-Aran A et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the international society for bipolar disorders targeting cognition task force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):184–94.
15. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on cognitive function: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2021;11:621773.
16. Miskowiak, Johnsen S, Sattler S et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48.
17. Mazza GM, Palladini M, De Lorenzo R et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* 2021;94:138-47.
18. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370(2):185-6.
19. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. medRxiv 2021.06.11.21258690; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690> (preprint 2. mar 2022).
20. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190-9.
21. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic’s ‘happy hypoxia’. *Science.* 2020;368(6490):455-6.
22. Achar A, Ghosh C. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. *Cells.* 2020;9(11):2360.
23. Kremer S, Lersy F, de Sèze J et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology.* 2020;297(2):E242-51.
24. Lersy F, Benotmane I, Helms J et al. Cerebrospinal fluid features in patients with coronavirus disease 2019 and neurological manifestations: correlation with brain magnetic resonance imaging findings in 58 patients. *J Infect Dis.* 2021;223(4):600-9.
25. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM et al. Assessing brain capillaries in coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):760-2.
26. Yang AC, Kern F, Losada PM et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature.* 2021;595(7868):565-71.
27. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75.
28. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(6):682-3.
29. Ingram J, Hand CJ, Maciejewski G. Social isolation during COVID-19 lockdown impairs cognitive function. *Appl Cogn Psychol.* 2021 (online 24. mar).
30. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-27.