

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2022;184:V205114

Kognitive senfølger efter COVID-19 og andre infektioner

Michael Eriksen Benros

Ugeskr Læger 2022;184:V205114

COVID-19-pandemien har været med til at øge opmærksomheden på, at alvorlige infektioner og andre medicinske tilstande kan påvirke hjernens funktioner, særligt i den akutte fase, men også mere langvarigt. Ved akutte infektioner forekommer en kortvarig forbigående påvirkning af den kognitive formåen hyppigt, og en sådan påvirkning kan også induceres eksperimentelt i dyrestudier og humane studier [1]. Det er ligeledes velkendt, at kritisk sygdom, der fører til hospitalsindlæggelse, særligt grundet infektioner og med væsentlig immunaktivering, er forbundet med øget risiko for neuropsykiatriske og kognitive senfølger og associeret med sygdomssværhedsgraden samt forekomsten af delirium [2]. De hyppigste biologiske påvirkninger af hjernen grundet COVID-19 skyldes dels aktivering af immunforsvaret og deraf forårsaget øget gennemtrængelighed af blod-hjerne-barrieren, kritisk sygdom med kompromitteret ilttilførsel til hjernen samt cerebrovaskulære events. SARS-CoV-2 har udvist neurotropt potentiale, men aktiv CNS-infektion med SARS-CoV-2 har dog kun været påvist på caseniveau, og ligeledes er en autoimmun reaktion mod hjernen udløst af COVID-19 også sjælden [1]. Da lignende biologiske effekter på hjernen også ses ved mange andre typer af alvorlige infektioner, er spørgsmålet nu, i hvilken grad det observerede ved COVID-19 er anderledes end det velkendte.

Som beskrevet af *Nielsen et al* [3] oplever en betydelig andel af patienter med COVID-19 neuropsykiatriske og kognitive senfølger. Estimer fra den hidtidige største befolkningsundersøgelse indikerer, at 12% af personer, som var blevet testet positiv for SARS-CoV-2, oplevede vedvarende kognitive senfølger mere end 12 uger efter infektionen, og blandt personer med symptomatisk COVID-19 var det 18%. Metaanalyser, som dog har en overrepræsentation af patienter, der har været indlagt grundet COVID-19, i de inkluderede studier, indikerer, at der er kognitive senfølger hos 20-22% [1]. Disse studier inkluderer dog ikke sammenlignelige kontrolgrupper. Studierne inkluderer heller ikke målinger af den kognitive funktion før og efter COVID-19, hvilket ellers ville sandsynliggøre kausalitet.

Et nyligt longitudinelt engelsk biobankstudie med sammenlignelige kontrolpersoner har vist en moderat påvirket kognitiv formåen efter COVID-19, hvor forskellene primært blev observeret hos de ældre [4]. Et dansk studie har vist, at den kognitive formåen seks måneder efter debut af

indlæggelseskrævende COVID-19 var mere påvirket end efter indlæggelser med andre sygdomme med tilsvarende sygdomssværhedsgrad [5]. Dog var den absolutte forskel i kognitiv formåen beskeden i forhold til kontrolpersonerne, mens der blev observeret en markant forbedring af den kognitive formåen fra udskrivelsestidspunktet til opfølgningen. Neuropsykiatriske diagnoser og særligt symptomer var hyppige, men med en sammenlignelig høj forekomst som efter hospitalsindlæggelser med andre sygdomme med tilsvarende sygdomssværhedsgrad. Dette er ligeledes vist i et nyligt engelsk registerstudie, hvor forekomsten af psykiatriske diagnoser efter COVID-19 svarede til den for patienter med andre respiratoriske infektioner, selvom man i tidligere studier på patientjournaler fandt forskelle [1].

Det er bemærkelsesværdigt, at langt hovedparten af de publicerede COVID-19-artikler er udført med væsentlige metodemæssige begrænsninger i form af manglende kontrolgrupper, spørgeskemaundersøgelser, tværsnitstudier mv [1]. Longitudinelle studier er essentielle for at skelne kausalitet og konfounding, når senfølger karakteriseres, og sammenlignelige kontrolpopulationer er essentielle for at undersøge, i hvilken grad det observerede er unikt for COVID-19. Flere velgennemførte COVID-19-senfølgestudier med sammenlignelige kontrolgrupper vil meget relevant kunne bidrage til at afklare, om den nuværende fokus på senfølger efter COVID-19 også bør omsættes til en generel fokus på at forebygge, detektere og forbedre behandlingen af vedvarende psykiatriske og kognitive påvirkninger efter svær sygdom. Herudover vil ny viden om, hvordan infektioner og immunkomponenter kan påvirke hjernen molekylært og forårsage senfølger, kunne give ny viden om molekylære mekanismer bag psykiatriske sygdomme og kognitive påvirkninger.

Korrespondance *Michael Eriksen Benros*, Biological and Precision Psychiatry, Copenhagen Research Centre for Mental Health – CORE, Psykiatrisk Center København, Københavns Universitetshospital. E-mail: michael.eriksen.benros@regionh.dk

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. Penninx BWJH, Benros ME, Klein RS, Vinkers CH. How COVID-19 shaped mental health: from direct impact of infection to indirect impact of the pandemic. *Nature Medicine*. 2022 [antaget til publicering].
2. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(2):185-6.
3. Nielsen SL, Ludwigsen T, Johnsen S, Miskowiak KW. Kognitive senfølger efter COVID-19. *Ugeskr Læger* 2022;184:V09210730.
4. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022. 604(7907):697-707.
5. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen HBC et al. Neuropsychiatric and cognitive outcomes in patients 6

months after COVID-19 requiring hospitalization compared with matched control patients hospitalized for non-COVID-19 illness. *JAMA Psychiatry*. 2022. 79(5):486-497.