

# Cognitieve en psychische klachten als gevolg van COVID-19

**Overzicht van de literatuur en aanbevelingen voor klinisch onderzoek.**

Charlotte Mennetrey; Sandra Suarez  
It's Brain, France  
Vertaling: Andrea Stam

**Pearsonclinical.nl**

PEARSON BENELUX B.V.

Er zijn reeds meerdere neurologische en psychiatrische complicaties als gevolg van COVID-19 gerapporteerd. Een overzicht van de klinische en epidemiologische literatuur toont de hoge frequentie (15 tot 80% van de gevallen, afhankelijk van het onderzoek), de grote variabiliteit van deze complicaties en het feit dat ze soms ruim zes maanden na herstel van de ziekte nog aanhouden. Deze complicaties kunnen invloed hebben op het geheugen, taal, executieve functies en aandacht. Er is behoefte aan tests die voldoende sensitief zijn om deze complicaties te detecteren. De meting van de reactietijd is hierbij erg belangrijk. Tevens zijn verscheidene neurologische aandoeningen geëvalueerd (herseninfectie en hersenbloeding etc.). De invloed van subcortico-frontale schade, en met name schade aan de hippocampus, is evident. Ten slotte blijkt dat deze stoornissen voorkomen in een meer algemene context van psychologisch en emotioneel disfunctioneren (depressie, angst, slaapproblemen, PTSS etc.)

### **Toenemende neurologische en psychiatrische klachten als gevolg van COVID-19**

Er is een toenemend aantal neurologische en psychiatrische complicaties als gevolg van COVID-19 gerapporteerd (Romagnolo et al., 2020; Taquet et al., 2021; Xu et al., 2020). Deze complicaties worden meestal in verband gebracht met cognitief disfunctioneren. Mirfazeli en collega's (2020) hebben specifiek gekeken naar alle bijkomstige symptomatische neuro-psychiatrische uitingen van COVID-19 in een cohort van 201 patiënten. Van deze groep hadden 151 patiënten ten minste één neuro-psychiatrisch symptoom. Het retrospectieve onderzoek van Taquet en collega's (2021) vergeleek een cohort van 236.279 patiënten die positief getest waren op COVID-19 met twee controle cohorten van patiënten met ademhalingsstoornissen. Het onderzoek toonde een verhoogd risico op psychiatrische en neurologische stoornissen na zes maanden in het COVID-19 cohort. De auteurs suggereren dat deze complicaties nog zullen aanhouden tot lang na het zes maanden durende onderzoek en dat ze niet alleen beperkt zijn tot de patiënten met een ziekenhuisopname.



### **Cognitieve klachten als gevolg van COVID-19**

Cognitieve complicaties na COVID-19 zijn in toenemende mate geanalyseerd. Verschillende onderzoeksresultaten suggereren dat 15% tot 80% van de patiënten die COVID-19 hebben gehad, algemene cognitieve veranderingen vertonen (Daroische et al., 2021). Deze veranderingen hadden vooral betrekking op het geheugen, zowel op het korte- als op het langetermijngeheugen, taal, executieve functies en aandacht (Daroisches et al., 2021; Crivelli et al., 2021; Ferruci et al., 2021).

Cognitieve veranderingen werden enkele maanden na ontslag uit het ziekenhuis gevonden bij patiënten die met COVID-19 waren opgenomen (Ferruci et al., 2021; Gouraud et al., 2021; Jaywant et al., 2021), maar ook bij patiënten met milde tot matige klachten waarbij opname niet nodig was (Hellmuth et al., 2021). De auteurs benadrukken de dringende behoefte aan nauwkeurige instrumenten, gezien de tests die traditioneel gebruikt worden om te screenen op afwijkingen in executieve, aandacht-, geheugen- en taal functies (MMSE, verbal fluency, MOCA, etc.) vaak niet voldoende sensitief zijn om de beperkingen, die een aanzienlijke invloed hebben op het dagelijks leven van de patiënten, aan te tonen (Hellmuth et al., 2021; Gouraud et al., 2021).

Zhou en collega's (2020) hebben 29 patiënten in de leeftijd van 30 tot 64 jaar geëvalueerd en gematcht aan een controlegroep. Zij toonden een verandering in volgehouden aandacht aan in de postacute fase, tussen twee en drie weken na besmetting met COVID-19. Op verschillende taken waarbij volgehouden en selectieve aandacht gemeten wordt, werd een afname

in het aantal correcte antwoorden, een toename in het aantal fouten en variaties in de reactietijd geobserveerd. Deze toename in Reactietijd (RT) zou ook direct in verband kunnen worden gebracht met de invloed van de ontstekingsreactie (gemeten door de bloedconcentratie van het C-reefief proteïne (CRP)) (Zhou et al., 2020), welke ook beschreven wordt bij veel andere aandoeningen (polio, griep en andere infecties, chronisch vermoeidheidssyndroom etc.). In veel onderzoeken wordt gezien dat de verwerkingsnelheid en RT vertraagd zijn en niet snel verbeteren. Zo toonden Ferrucci en collega's (2021) een vertraging in RT aan bij 26.3% van de patiënten vijf maanden na opname in het ziekenhuis met een matige vorm van COVID-19. Dit percentage stijgt naar 40% bij patiënten met een ernstige vorm van COVID-19 met een langdurige ziekenhuisopname (Jaywant et al., 2021). Vóór een potentiële infectie zou een vertraagde RT zelfs een verhoogde risicofactor zijn voor sterfte als gevolg van COVID-19, ook na het controleren voor mogelijke van invloed zijnde externe variabelen, zoals sociocultureel niveau, demografie, fysieke activiteit enzovoorts (Batty et al., 2021). De nauwkeurige meting van RT's lijkt daarom centraal te staan, zowel bij preventie in populaties die het grootste risico hebben op een ernstige vorm van COVID-19, als bij het nauwkeuriger karakteriseren van de patiënten die besmet zijn geraakt met COVID-19. Het is ook cruciaal om rekening te houden met psychomotorische, executieve en sensorische factoren om zo de oorsprong van deze vertragingen in RT te begrijpen en om patiënten effectief te kunnen begeleiden. Er zijn echter weinig klinische tests die het mechanisme achter deze vertragingen in de RT van een patiënt diepgaand kunnen analyseren. Om de juiste instrumenten te verkrijgen, moet er gekeken worden naar wetenschappelijke innovaties.

In bredere zin werden naast veranderingen in het geheugen ook executieve beperkingen en moeite in de aandacht regulatie gevonden bij 36% van de patiënten (Helms et al., 2020; Ardila & Lahira, 2020; Ferruci et al., 2021; Daroische et al., 2021; Criverlli et al., 2021; Jaywant et al., 2021), zelfs na zichtbaar herstel van COVID-19 (Almeria et al., 2020; Song et al., 2020; Woo et al., 2020). Zo lijkt de hippocampus, een subcorticale structuur die cruciaal is voor het geheugen, kwetsbaar te zijn voor COVID-19 (Ritchie et al., 2020). In het onderzoek van Jaywant en collega's (2021) werd 55%

van de herstelde patiënten getroffen door geheugenstoornissen, 46% werd getroffen door executieve stoornissen op het gebied van aandacht en 47% werd getroffen door executieve stoornissen op het gebied van cognitieve flexibiliteit. Ook bij patiënten met milde vormen van COVID werden beperkingen gevonden in de verschillende executieve functies en het werkgeheugen. Er zijn echter meer sensitieve instrumenten nodig om op een gedetailleerde wijze de beperkingen bij deze groep aan te tonen.

Wat betreft de effecten van COVID-19 op de langere termijn heeft een recente meta-analyse een verband gelegd tussen huidige klinische klachten en mogelijke toekomstige neurologische gevolgen (Mahalakshmi et al., 2020). Dit helpt klinici en andere zorgprofessionals te attenderen op de potentiële gevolgen van besmetting met COVID-19. Miners en collega's (2021) benadrukken het verband tussen neurologische stoornissen als gevolg van COVID-19, CVA's (herseneninfarct en hersenbloeding) en de cognitieve gevolgen die ze veroorzaken, met name vanwege de kwetsbaarheid van de netwerken van de witte stof. Deze netwerken lijken een cruciale rol te spelen bij het cognitief functioneren en met name bij de informatieverwerkingsnelheid (Miners et al., 2020).

De invloed van neurologische schade als gevolg van een virus op de informatieverwerkingsnelheid door een subcortico-frontale stoornis was reeds bekend (Stankoff et al., 2001). De vertraging van de informatieverwerkingsnelheid is één van de kenmerkende symptomen van de subcortico-frontale profielen, die het meest worden geassocieerd met neurologische stoornissen als gevolg van een virus zoals COVID-19 of neuro-HIV (Hellmuth et al., 2021). De ideomotorische vertraging<sup>1</sup> is ook een veel voorkomend en vroeg symptoom van deze subcortico-frontale stoornissen, ongeacht of het gerelateerd is aan het cerebrale tropisme<sup>2</sup> van het virus, aan de lokale ontstekingsreactie die het oproept, of aan een combinatie van beide. Gezien de ideomotorische vertraging een invloed heeft op de informatieverwerking, speelt het een prominente rol bij de beperkingen die patiënten ervaren in hun dagelijks leven. De ideomotorische vertraging wordt ook in verband gebracht met neuropathologische schade en is daarom een uitstekende marker voor subcorticale tekorten (Suarez et al., 2000). Het is ook één van de symptomen die het meest gevoelig is voor therapeutische aanpassingen.

<sup>1</sup> Ideomotorische vertraging: vertraging van onbewuste (spier)bewegingen/reflexen. Vertraging van bewegingen die door de geest worden veroorzaakt.

<sup>2</sup> Virus tropisme: Het vermogen van een bepaald virus om bepaalde cellen of weefsel te infecteren.

## Psychische klachten als gevolg van COVID-19

De cognitieve effecten van COVID moeten daarnaast begrepen worden in een meer algemene context van psychologisch en emotioneel disfunctioneren (depressie, angst, slaapstoornissen, posttraumatische stressstoornis etc.). De gevolgen van deze gezondheids crisis kunnen ook waargenomen worden bij mensen die niet direct getroffen zijn door COVID-19. In deze context waarschuwen Kocevskaja en collega's (2020) voor de effecten van de crisis op de slaapkwaliteit gerelateerd aan isolatiemaatregelen ten aanzien van COVID-19. Zij vonden een kruiseffect, waarbij de verandering in slaapkwaliteit na de COVID-19 maatregelen een functie is van de slaapkwaliteit vóór de COVID-19 maatregelen. Dat wil zeggen: de slechte slapers vertoonden een verbetering in slaapkwaliteit, terwijl de goede slapers een verslechtering in slaapkwaliteit vertoonden. Vooral het hebben van een negatief affect en piekeren zijn de beste voorspellers van verslechtering van de slaapkwaliteit (Kocevskaja et al., 2020; Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Rekening houden met slaap bij de beoordeling van de gevolgen van COVID-19 lijkt ook cruciaal te zijn vanwege de samenhang tussen slaap, psychiatrische aandoeningen en het verhoogde risico op het ontwikkelen van nieuwe stoornissen (Kossigan Kokou-Kpolou et al., 2020). Voorts wijzen Moreno en collega's (2020) en Nogueira en collega's (2021) erop dat de COVID-19 gezondheids crisis de oorzaak is van een toename in angst- en depressieve symptomen, met name door de toename van psychosociale stressoren. Deze effecten worden teruggezien in de afname van het cerebrale metabolisme, als gevolg van periodes van isolatie (Guedj et al., 2021).



Deze psychosociale factoren zijn ook belangrijk om het cognitieve functioneren en disfunctioneren na besmetting met COVID-19 te begrijpen. De toename in angst- en depressieve symptomen, vooral wanneer gemeten met de HADS schaal, hangt sterk samen met de cognitieve klachten van patiënten (Gourad et al., 2021). In deze context wordt het belangrijk om te specificeren wat het aandeel van angstsymptomen is bij de cognitieve vertraging van patiënten.

In het geval van COVID moet de beoordeling van patiënten daarom gericht zijn op het zoeken naar een mogelijke emotionele invloed en het zoeken naar de invloed van mogelijke comorbide stoornissen op de klachten. Daarnaast dient ment alert te zijn op de cognitieve symptomen die normaliter aangetroffen worden bij patiënten met subcortico-frontale stoornissen. Rekening houdend met de hypothesen over de werking van de hersenstam en het limbische systeem, is het raadzaam om bij de anamnese ook mogelijke veranderingen in alertheid en stemmingswisselingen te onderzoeken. Guedj en collega's (2021) bespreken het negatieve effect van hypometabolisme op de olfactorische cortex<sup>3</sup>, het limbische systeem, de hersenstam en het cerebellum, wat klinici alert zou moeten maken op de potentiële beperkingen in alertheid en slaap, samen met emotionele problemen. In het klinische onderzoek moet daarom gezocht worden naar mogelijke comorbiditeit in de algehele vertraging door het meten van simpele en complexe reactietijd, problemen met het anterograde geheugen<sup>4</sup> en specifiek met herinneren, executieve achteruitgang, angst en depressie.

NB: Bij ernstige ademhalingsproblemen, waarbij langdurige intensieve zorg nodig was, zijn neurocognitieve stoornissen meer het gevolg van hypoxie en/of medicatiegebruik en zijn moeilijk te onderscheiden van stoornissen die direct gerelateerd zijn aan het virus.

*Met dank aan Prof. Jean-Jacques Hauw  
(Académie Nationale de Médecine, France).*

<sup>3</sup> Olfactorisch: met betrekking tot reuk en geur

Olfactorische cortex: Het gebied dat verantwoordelijk is voor het ontvangen en verwerken van geur gerelateerde signalen.

<sup>4</sup> Anterograde geheugen: het leren en herinneren van nieuwe informatie

## Literatuurverwijzingen

- Ardila, A., & Lahiri, D. (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14, 1377-1378. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.032>
- Batty G. D., Deary, I. J., & Gale, C. R. (2021). Pre-pandemic cognitive function and COVID-19 mortality: prospective cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 36(5), 559-564. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00743-7>
- Crivelli L, Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M., Allegri, R. (2021). Cognitive consequences of COVID-19: Results of a cohort study from South America. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320>.
- Daroische, R., Hemminghyth, M. S., Eilertsen, T. H., Breivte, M. H., & Chwyszczuk, L. J. (2021). Cognitive Impairment After COVID-19: A Review on Objective Test Data. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/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. (2021). Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, 11(2), 235. <https://doi.org/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. (2021). Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.725861>
- Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Camilleri, S., & Raoult, D. (2021). 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: Substrate for persistent/delayed disorders. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(2), 592-595. <https://doi.org/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. (2021). *Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients*. *Journal of Neurovirology*, 27(1), 191-195. <https://doi.org/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. *New England Journal of Medicine*, 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. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2235-2240. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
- Kocevska, 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. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.029>
- 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, 113-128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113128>
- 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? *Immunity, Inflammation and Disease*, 9(1), 48-58. <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(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>
- 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(1), 20-957. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78050-6>

- Moreno, C., Wykes, T., Galderisi, S., Nordentoft, M., Crossley, N., Jones, N., Cannon, M., Correll, C. U., Byrne, L., Carr, S., Chen, E. Y. H., Gorwood, P., Johnson, S., Kärkkäinen, H., Krystal, J. H., Lee, J., Lieberman, J., López-Jaramillo, C., Männikkö, M., ... Arango, C. (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7(9), 813-824. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
- 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. (2021). Effects of restraining measures due to COVID-19: Pre- and post-lockdown cognitive status and mental health. *Current Psychology*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-01747-y>
- Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? *Brain Communications*, 2(2). <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., ... Iwasaki, A. (2020). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *BioRxiv*, preprint. <https://doi.org/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. (2001). Clinical and spectroscopic improvement in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*, 56(1), 112-115. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.112>
- 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. *European Journal of Neurology*, 7(2), 151-158. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00050.x>
- 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*, 8(5), 416-427. [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. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
- Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., & Li, L. (2020). [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 49(1), 147-157. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>

