

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200302

# Neurologiske og neuropsykiatriske symptomer ved COVID-19

Poul Videbech & Mette Marie Støttrup

Center for Neuropsykiatrisk Depressionsforskning, Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger 2020;182:V05200302

### HOVEDBUDSKABER

- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 kan give neurologiske symptomer, som det er vigtigt at være opmærksom på.
- I en del tilfælde kan patienter med corona virus disease 19 debutere med neurologiske symptomer som tab af lugtesans eller endog apopleksi.
- Ud fra viden om bl.a. severe acute respiratory syndrome coronavirus 1-epidemien må man forvente en opblussen af neuropsykiatriske syndromer, bl.a. posttraumatisk stress-syndrom, angst og depression i efterforløbet, også hos de sundhedsprofessionelle.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) er en ny coronavirus, som har spredt sig over kloden og kostet et stor antal mennesker livet. Lungeinfektionen er naturlig nok i fokus, men mere og mere præklinisk og klinisk evidens tyder på, at andre organsystemer inklusive centralnervesystemet (CNS) også kan blive ramt, som det ses ved flere andre typer vira. Dette var særligt udtalt ved influenzapandemierne, hvor neurologiske og neuropsykiatriske symptomer er velbeskrevne [1].

SARS-CoV-2 hører til den samme betacoronavirusfamilie som den tidligere rapporterede SARS-CoV og Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) og bærer stor sekvenslighed med SARS-CoV. Som disse udnytter SARS-CoV-2 angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2)-receptorer til at få adgang til cellerne, og disse receptorer er også fundet i hjernevæv [2]. Museforsøg har desuden vist, at virus kan trænge ind i hjernen via lugtepitelet i næsen.

Ud over ved influenzaepidemierne er der også beskrevet neurologiske og neuropsykiatriske symptomer ved SARS-CoV-1-epidemien i 2003 samt ved MERS-CoV-udbruddet i 2012. Det drejer sig bl.a. om narkolepsi, krampeanfald, encefalitis, encefalopater, Guillain-Barrés syndrom og perifer nervedemyelinisering [3, 4]. Da der er stor genetisk lighed mellem SARS-CoV-1 og SARS-

CoV-2, er det nærliggende at få mistanke om, at sidstnævnte virus også kan give symptomer fra CNS. Desuden har man haft mistanke om, at indtrængen af SARS-CoV-2 i hjernen var en medvirkende faktor til respirationssvigt [5], men alene perioder med anoksi vil kunne medføre akutte og langvarige neuropsykiatriske symptomer og kognitive dysfunktioner også på længere sigt. Ud over at trænge ind i humane neuroner via ACE2-receptorerne kan virus sandsynligvis også beskadige kapillærerne i hjernen. Virus må antages at kunne krydse blod-hjerne-barrieren lige som sin forgænger SARS-CoV, og der er rapporteret om patienter, hvor man har kunnet påvise SARS-CoV-2 i cerebrospinalvæsken. SARS-CoV og MERS-CoV er tidligere påvist i hjernens neuroner.

Da billedet er forvirrende, og mange af disse fænomener endnu kun er beskrevet kasuistisk, har vi fundet det nyttigt at opsummere den viden, vi har på området i maj 2020.



Undersøgelse af næsen ved COVID-19-infektion.

## TAB AF LUGTESANSEN OG SMAGSSANSEN

Hyposmi og dysgeusi blev hurtigt identificeret som et symptom på SARS-CoV-2, men med meget varierende angivelser af hyppigheden [6]. Symptomerne er dog ikke specifikke for denne infektion, men de er alligevel vigtige, fordi de kan være det første symptom på corona virus disease 19 (COVID-19) [7, 8]. I et mindre, amerikansk studie fandt man, at ud af 60 patienter, der var testet positive for SARS-CoV-2, havde 59 nedsat lugtesans, og af dem havde 35 mistet lugtesansen totalt [9].

Der er ikke enighed om, hvorvidt symptomerne er udtryk for en lokal påvirkning f.eks. i form af ødem af slimhinden, påvirkning af første kranienerve eller egentlig cerebral involvering. I et fransk casestudie er der beskrevet en kvinde, der var i 40-årsalderen og fik et pludseligt og totalt tab af lugtesansen som følge af SARS-CoV-2 [10]. Kvinden havde ikke rinoré og ved en MR-skanning fandt man ingen nasal obstruktion, men hævelse af den olfaktoriske kløft. Forskerne bag studiet spekulerer på, om SARS-CoV-2 kunne tænkes at invadere cerebrum via lamina cribosa tæt på bulbus olfactorii gennem lugteepitelet.

Det har også vist sig, at ACE2 koreguleres med DOPA-decarboxylase, som bl.a. indgår i produktionen af serotonin og dopamin, hvilket tyder på, at disse transmittersubstansers dannelse kan være påvirket [11]. Fundet er interessant af flere psykiatriske grunde, men i denne sammenhæng fordi lugtesansen hos mange pattedyr er afhængig af normal serotoninproduktion [12]. Om nedsat lugtesans i forbindelse med SARS-CoV-2 er helt eller delvis vedvarende ud over behandlingsforløbet, vides ikke.

Påvirkning af andre kranienerver er undersøgt mere systematisk og udfaldet er kasuistisk beskrevet: nedsat syn (n. II), dobbeltsyn (nn. III, IV, VI), hypoacusis (n. VIII), dysfagi eller dysartri (nn. IX, X).

## PÅVIRKNING AF RESPIRATIONSSENTRET

Det har været nævnt i rapporter fra New York-epidemien, at patienter med SARS-CoV-2 trods lav ilttension var forbløffende upåvirkede og ikke var angste og kæmpede for at få luft [13]. Dette er bemærkelsesværdigt og kan tyde på involvering af det kardiorespiratoriske center i hjernestammen. Dette er allerede påvist for SARS og MERS-CoV [14], og forsøg med transgene mus har vist, at virus introduceret i næsen kan vandre ind i hjernen formentligt via de olfaktoriske nerver og senere isoleres fra thalamus og i særlig grad fra hjernestammen. Musene havde som forventet en høj mortalitet, men deres lunger var ikke inficerede [15]. For andre coronaviridae er transsynaptisk transmission til hjernen via perifere nerver veldokumenteret. I dyreforsøg har man påvist virusantistoffer i nucleus tractus solitarii og nucleus ambiguus, hvor førstnævnte kerne modtager sensorisk information fra mekanoreceptorer og kemoreceptorer i lungerne og respirationsvejene. Begge kerner sender efferente fibre til luftvejenes glatte muskulatur, kirtler og blodkar. Disse neuroanatomiske forhold sammenholdt med kasuistiske meddelelser tyder på, at dysfunktion af betydningsfulde kerner i hjernestammen kan være en medvirkende årsag til morbiditeten og mortaliteten ved SARS-CoV-2.

## CEREBROVASKULÆRE SYGDOMME OG ANDRE NEUROLOGISKE SYMPTOMER

Der er kun få systematiske studier af neurologiske symptomer i forbindelse med SARS-CoV-2-infektion, og disse er alle retrospektive casestudier [16]. Det største studie var med 214 patienter fra Wuhan og viste, at 53 patienter (25%) havde CNS-påvirkning som følge af SARS-CoV-2 [17].

Desuden fik patienter med sværere tilfælde af SARS-CoV-2 i højere grad end patienter med lettere tilfælde neurologiske manifestationer såsom cerebrovaskulære sygdomme (5,7% vs. 0,8%) og påvirket bevidsthed (14,8% vs. 2,4%). Gennemsnitsalderen for indlagte patienter var 52,7 år (standarddeviation: 15,5 år). CNS-manifestationerne spændte over hovedpine, svimmelhed, tab af lugtesans, bevidsthedspåvirkning, ataksi og epileptiske anfald. I denne undersøgelse havde seks patienter (3%) akut cerebrovaskulær sygdom: Fem patienter havde cerebralt infarkt, og en patient havde hæmoragi. En patient fik et generaliseret krampeanfald. To af patienterne med apopleksi fik hemiplegi forud for de typiske respiratoriske symptomer [17]. I det hele taget viste opgørelsen, at de neurologiske symptomer kom tidligt i forløbet. Noget tilsvarende er påvist i en nyligt publiceret opgørelse fra New York af fem patienter, som var relativt unge, og hvis behandling af stroke i øvrigt blev forsinket på grund af social isolation [18]. Autopsi af patienterne fra Kina viste, at hjernevævet var hyperæmisk og ødematøst, og man fandt tegn på neuronal degeneration. Interessant viste det sig, at lymfocytallet var lavere hos patienter med CNS-involvering, specielt hos dem med svært sygdomsforløb, end hos patienter med lettere tilfælde, måske som udtryk for dysfunktion af immunsystemet. Andre forskere har dog fremført en teori om en såkaldt cytokinstorm bag de cerebrovaskulære tilfælde, det vil sige en hyperinflammation, som rammer et udsnit af de smittede [19]. Der er desuden enkelte rapporter om respirationsbesvær pga. akut Guillain-Barrés syndrom i forbindelse med SARS-CoV-2 [20].

## VIRAL ENCEFALITIS OG DELIRIUM

Symptomer på viral encefalitis er som oftest akut indsættende hovedpine, høj feber, opkastninger samt eventuelt bevidsthedspåvirkning og kramper. I en kinesisk undersøgelse fra 2017 blev akut indlagte børn, hvor af 183 var indlagt med akutte encefalitissymptomer, og 236 var indlagt med respirationsvejsinfektioner, screenet for anti-CoV-2-immunglobulin M-antistoffer [21]. Man fandt overraskende samme hyppighed af antistoffer i begge grupper, idet omkring 12% var positive. I studiet påviser man således en neurotrop effekt af CoV-2, og resultaterne kan muligvis generaliseres til CoV-2, således at man skal være mere opmærksom på virus hos patienter med primært neurologiske symptomer og på den anden side interessere sig mere for sådanne symptomer hos patienter, der er indlagt med respirationssymptomer og mistanke om SARS-CoV-2. I den aktuelle pandemi er der publiceret beretning om mindst ét tilfælde, hvor diagnosen SARS-CoV-2-encefalitis blev verificeret med genomsekventering i cerebrospinalvæsken [22].

Det er også beskrevet, at en del patienter får delirium. Genesen kan være multifaktoriel, hvor iltmangel, feber og virusangreb i hjernen kan spille en rolle. Omtalte cytokinstorm kan også tænkes at medføre akut encefalopati [1] eller multiorgansvigt, som så igen påvirker hjernen. Delirøse tilstande uanset genesen kan medføre persisterende neurokognitive deficit [23].

## NEUROPSYKOLOGISK FUNKTION

Det var ikke muligt at finde studier, hvor man systematisk har undersøgt patienter, der var indlagt med SARS-CoV-2, vha. neuropsykologiske screeningsredskaber som minimalundersøgelse (MMSE), Montreal Cognitive Assessment-test (MoCA) eller lignende. Vi fandt heller ingen studier om dette fra de tidligere SARS- og MERS-epidemier. Det er vigtigt for rehabiliteringen af patienterne at få kortlagt kognitive deficit, når de er i stabil fase, idet man alene ud fra de ovennævnte fund må forvente betydelige neuropsykologiske sequelae hos en del patienter, som man har set det efter andre store pandemier.

## NEUROPSYKIATRISKE SYNDROMER

Ud over de allerede nævnte neuropsykiatriske symptomer er der endnu ikke opgørelser over akutte og subakutte neuropsykiatriske følger efter SARS-CoV-2-infektioner, men man må forvente, at sådanne følgetilstande efterhånden dukker op i de kommende måneder til år, ligesom de efterhånden blev beskrevet efter SARS-CoV-1-epidemien. Et studie med overlevende efter denne epidemi, som blev undersøgt 31-50 måneder efter, viste således en stor stigning i psykiatrisk morbiditet [24]. Ud af 233 patienter havde 40% ifølge spørgeskemaerne aktiv psykiatrisk sygdom på opfølgningstidspunktet, og 27% havde kronisk træthedssyndrom. Af de 233 patienter deltog 181 i et grundigt klinisk interview. Kun 3% havde haft psykisk sygdom før SARS, men nu var kriterierne for posttraumatisk stress-syndrom (PTSD) opfyldt hos 42 patienter (23%), for depression hos 30 (17%), for panikangst hos 25 (14%) og for obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) hos 12 (6%). Gennemsnitsalderen i studiet var 43 år. Ca. 37% af patienterne var ansatte på det pågældende hospital, mens 56% af dem, der blev psykisk syge, var ansatte. Det at have deltaget i behandling og pleje af patienter med SARS, øgede således risikoen for psykiatrisk morbiditet med en faktor 3. Der er dog ikke klarhed over, om dette skyldes direkte påvirkning af hjernen af virus, følger af det immunologiske respons, psykologiske faktorer eller andre mekanismer. Det er meget sandsynligt, at en blandet genese gør sig gældende.

Der er dog ikke udført sammenlignende studier af neuropsykiatriske symptomer hos sundhedsprofessionelle, der var serologisk positive, og personaler, der var negative for coronavirus, hvilket ville være interessant, men en undersøgelse fra Wuhans hospitaler viste generelt meget høj psykiatrisk morbiditet blandt læger og sygeplejersker, efter at COVID-19-epidemien toppede, idet mere end halvdelen havde symptomer på depression og angst [25].

I et enkelt studie har man sammenlignet 106 psykotiske patienter med 196 ikkepsykotiske psykiatriske kontrolpersoner med hensyn til antistoffer mod fire coronavirusstammer. Resultaterne viste signifikant højere forekomst af antistoffer hos de psykotiske patienter, også efter at man havde kontrolleret for en række kovariater [26].

Vi må således forvente øget forekomst af neuropsykiatriske syndromer, specielt depression, angst og traumerelaterede symptomer i efterforløbet af COVID-19, som det også er beskrevet i forløbet efter SARS-CoV-1, ikke mindst hos sundhedsprofessionelle. Nøjere udforskning af dette vil have

stor betydning for forebyggelse og rehabilitering.

## KONKLUSION

Patienter med SARS-CoV-2 kan i nogle tilfælde få neurologiske og neuropsykiatriske symptomer herunder svingende bevidsthedsniveau, hovedpine, opkastning, tab af lugtesans og i sjældnere tilfælde apopleksi, encefalitis, kramper og delirium.

Dette symptom billede i forbindelse med SARS-CoV-2 er centralt for klinikere at være opmærksom på, ligesom man i efterforløbet skal have fokus på neuropsykiatriske syndromer ikke mindst hos læger, sygeplejersker og andre, der har haft med patienterne at gøre. Det er uvist, men meget sandsynligt, at der også vil være *neuropsykologiske* sequelae blandt de overlevende.

**KORRESPONDANCE:** Poul Videbech. E-mail: videbech@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 12. maj 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 8. juni 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Neurologic and neuropsychiatric symptoms of COVID-19

Poul Videbech & Mette Marie Støttrup:

Ugeskr Læger 2020;182:V05200302

The coronavirus 2 (CoV-2) shares genes with previous severe acute respiratory syndrome (SARS)- and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus, all giving respiratory distress. However, some patients also display symptoms such as a loss of smell, headache, vomiting, and nausea, and in rarer coincidences stroke, epilepsy, delirium, and encephalitis, suggesting SARS-CoV-2 invading the central nervous system. Studies of SARS have shown increased incidence rate of psychiatric disorders such as PTSD, OCD, anxiety, and depression amongst clinicians and previous patients. In this review we argue, that awareness of neurological and psychiatric symptoms amongst patients diagnosed with SARS-CoV-2 is of great importance.

## LITTERATUR

1. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Brain Behav Immun 13. apr 2020 (e-pub ahead of print).
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-



- virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-8.
3. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 2004;61:1669-73.
  4. Kim JE, Heo JH, Kim HO et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13:227-33.
  5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 27. feb 2020 (e-pub ahead of print).
  6. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* 20. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  7. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 15. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 6. apr 2020 Apr 6 (e-pub ahead of print).
  9. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 17. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  10. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 8. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  11. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J Med Virol* 4. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  12. Pan HR, Tian M, Xue JB et al. Mammalian taste bud cells utilize extragemmal 5-hydroxy-l-tryptophan to biosynthesize the neurotransmitter serotonin. *Front Cell Neurosci* 2018;12:461.
  13. <https://www.dr.dk/nyheder/detektor/detektor-corona-patienter-forbavser-laeger-kan-sende-smser-trods-iltmangel> (13. maj 2020).
  14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 27. feb 2020 (e-pub ahead of print).
  15. Li K, Wohlford C, Lenane C, Perlman S et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016;213:712-22.
  16. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 11. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  17. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 10. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  18. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med* 28. apr 2020 (e-pub ahead of print).
  19. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID- 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
  20. Zhao H, Shen D, Zhou H et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-4.
  21. Li Y, Li H, Fan R et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology* 2016;59:163-9.
  22. Xiang P, Xu XM, Gao LL et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv*

2020;T202003:00015.

23. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:1-10.
24. Lam MHB. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. *Arch Intern Med* 2009;169:2142.
25. Lai J, Ma S, Wang Y et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203976.
26. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011;37:101-7.