

Neuropsychiatrische Folgen der COVID-19-Pandemie

Neuropsychiatric sequelae of the COVID-19 pandemic

Autoren

Andrea Dreßing¹, Jonas Hosp¹, Christine Kuehner², Harald Dreßing², Andreas Meyer-Lindenberg²

Institute

- 1 Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Fakultät Freiburg
- 2 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

Schlüsselwörter

COVID-19, Pandemie, Neuropsychiatrie, Isolation, Kognition

Key words

COVID-19, pandemic, neuropsychiatry, isolation, cognition

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2021; 89: 296–301

DOI 10.1055/a-1418-8705

ISSN 0720-4299

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)
J5
68159 Mannheim
Deutschland
E-Mail: a.meyer-lindenberg@zi-mannheim.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die COVID-19-Pandemie hat erhebliche Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Neben Ängsten um die ökonomische Situation, die eigene Gesundheit und die Gesundheit anderer Menschen können auch Maßnahmen der Pandemiekontrolle wie Distanzierung und die dadurch bedingte Isolation psychosoziale Folgen haben. Schließlich kann die Infektion selbst im Rahmen einer systemischen Manifestation zu psychiatrischen und neuropsychiatrischen Symptomen führen. In dieser Arbeit werden unterschiedliche Mechanismen dargestellt, die mittelbar oder unmittelbar zu neuropsychologischen und psychopathologischen Symptomen im Kontext der COVID-19-Pandemie führen können.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has a significant impact on mental health. On the one hand, fears about one's economic situation, own health and the health of others can lead to psychosocial consequences. On the other hand, social isolation through physical distancing can affect mental health. Finally, the infection itself can lead to psychiatric and neuropsychiatric symptoms as part of a systemic manifestation. In this paper, different mechanisms are presented, which can lead directly or indirectly to neuropsychological and psychopathological symptoms in the context of the COVID-19 pandemic.

Einleitung

Die COVID-19-Pandemie hat in besonderem Ausmaß Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Sie geht erstens mit Ängsten um die eigene Gesundheit und die Gesundheit anderer Menschen einher. Zweitens bergen die zur Eindämmung der Pandemie notwendig gewordenen Maßnahmen der Distanzierung, die mit der Pandemie einhergehenden ökonomischen Belastungen und Gefährdungen der wirtschaftlichen Existenzen und die bei erkrankten und älteren Menschen phasenweise fast völlige Isolation Gefährdungsaspekte für die psychische Gesundheit. Schließlich kann die Infektion selbst zu einem Befall des Gehirns und zu psychiatrischen und neuropsychiatrischen Folgen führen. Die Folgen der COVID-19-Pandemie betreffen damit nicht nur Patienten, die unmittelbar von einer Sars-Cov2-Infektion betroffen sind, sondern auch die Allgemeinbevölkerung. In dieser Arbeit werden

unterschiedliche Mechanismen dargestellt, die mittelbar oder unmittelbar zu neuropsychologischen und psychopathologischen Symptomen im Kontext der COVID-19-Pandemie führen können.

Psychosoziale Folgen der SARS-CoV-2-Pandemie

Grundsätzlich bedroht die Pandemie wichtige menschliche Grundbedürfnisse nach Sicherheit, Nähe, Zugehörigkeit und Autonomie. Ohne Zweifel sind soziale Isolation, eine unsichere Zukunft, ökonomische Sorgen und die Angst um die eigene Gesundheit und die von Familie und Freunden grundsätzlich geeignet, die psychische Gesundheit zu beeinträchtigen. Neben diesen Belastungen sind

die individuelle Vulnerabilität und Resilienz bedeutsame Faktoren, die Art und Ausmaß möglicher psychosozialer Folgen beeinflussen. Bezüglich der Belastungsfaktoren spielt insbesondere die subjektiv erlebte Einsamkeit eine wichtige Rolle, da Einsamkeit einen relevanten Prädiktor für physische und psychische Morbidität und Mortalität darstellt, letztere teilweise vermittelt über ein erhöhtes Suizidrisiko von Betroffenen [1]. Aus früheren Pandemien sind negative Effekte von Quarantänemaßnahmen auf die psychische Gesundheit bekannt. Berichtet wurde u.a. ein Anstieg posttraumatischer, depressiver und Angstsymptome [2]. Eine systematische Literaturanalyse vornehmlich chinesischer Studien ergab auch im Hinblick auf die Folgen der SARS-CoV-2-Pandemie Hinweise für eine gesteigerte ängstliche, depressive und posttraumatische Belastungssymptomatik während der SARS-CoV-2-Pandemie [3].

Für Deutschland zeigte eine Zwischenauswertung der bundesweiten NAKO-Gesundheitsstudie, dass im Vergleich zur Erhebung im Jahr 2019 deutlich mehr Menschen im Mai 2020 depressive und Angstsymptome berichteten [4]. Untersuchungen zu Auswirkungen der Pandemiesituation auf das Personal im Gesundheitswesen berichten ebenfalls deutliche psychische Belastungen [5, 6]. Bezogen auf die psychiatrische Versorgungssituation ist eine aktuelle Studie der TU München interessant. Dort hat sich die absolute Zahl der Notaufnahmen wegen psychischer Probleme im Zeitraum von 21.3.2020 bis 1.5.2020 gegenüber 2019 nicht verändert, der Anteil psychiatrischer Diagnosen bei Vorstellungen in der Notaufnahme hatte sich jedoch nahezu verdoppelt [7]. Hinsichtlich der psychischen Folgen von Quarantäne und Isolation bei an COVID-19-Erkrankten und deren Angehörigen wurden deutlich erhöhte Angst- und Depressionswerte berichtet – im Vergleich zu Patienten, die wegen einer anderen Form einer Lungenentzündung stationär behandelt wurden [8]. Bei intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patienten geht man zudem davon aus, dass in Reaktion auf die lebensbedrohliche Erkrankung und die Behandlung selbst u.a. posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen zunehmen [9]. Eine aktuelle große retrospektive Kohortenstudie aus den USA [10] berichtet, dass COVID-19-Patienten (untersucht wurden über 60000 Betroffene) im Folgezeitraum gegenüber Patienten mit anderen Akuterkrankungen im deutlich erhöhten Risiko standen, eine psychiatrische Diagnose zu erhalten. Die häufigsten Diagnosen waren Angststörungen, Schlafstörungen und Demenz. Umgekehrt war eine psychiatrische Diagnose im bis zu dreijährigen Vorjahreszeitraum mit einer erhöhten Inzidenzrate einer COVID-19-Diagnose assoziiert. Diese methodisch sehr gut kontrollierte Studie weist damit erstmals auf eine bidirektionale Beziehung zwischen COVID-19-Erkrankungen und psychischen Störungen hin.

Zu bedenken ist, dass es sich bei der Pandemie um ein sehr dynamisches Geschehen handelt, das weltweit seitens der Politik auch mit unterschiedlich harten Eingriffen in persönliche Freiheitsrechte einhergeht, die zwischenzeitlich gelockert und dann auch wieder verschärft werden. Insoweit ist es nicht überraschend, dass in Reviews, die Arbeiten aus unterschiedlichen Ländern einbeziehen, auch eine große Variabilität in der Ausprägung psychischer Beschwerden berichtet wird [11]. Darüber hinaus ist zwischen kurz- und längerfristig zu erwartenden Folgen zu

unterscheiden. So ist nach derzeitigem Kenntnisstand das akute Suizidrisiko in der Pandemie nicht erhöht. Gleichwohl können sich im Zuge einer wirtschaftlichen Rezession Morbiditäts- und Mortalitätsraten durch Suizid erhöhen [12].

Als allgemeine Risikofaktoren für psychosoziale Folgen werden in mehreren Studien die folgenden Aspekte genannt: weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, niedriges Ausbildungsniveau, niedriges Einkommen, vorbestehende psychische und körperliche Erkrankungen, geringe Informiertheit über das Virus, aktuelle Isolation, Infektionen bei nahestehenden Personen, instabile ökonomische Verhältnisse und stärkere Nutzung sozialer Medien. In einer eigenen Untersuchung (CK, ML, HD) haben wir in einer repräsentativen Zufallsstichprobe der Mannheimer Bevölkerung das aktuelle psychische Befinden (WHO-5, Patient Health Questionnaire; PHQ-D) im Zeitraum vom 24.4. bis 23.5.2020 – also zum Zeitpunkt des ersten „lockdowns“ – erhoben und mit Ergebnissen aus einer Befragung aus dem Jahr 2018 verglichen. Zusätzlich wurden COVID-19-bezogene Einschätzungen und Persönlichkeitsaspekte erfasst. Bezüglich des WHO-Summenwerts als Globalmaß der psychischen Befindlichkeit fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Erhebung 2018. Auch für die quantitativen Syndromskalen (Depression, Angst, somatoforme Beschwerden, Stress) und die Syndromkriterien einer oder mehrerer psychischer Störungen im PHQ-D fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Eine differenzierte Analyse zeigte jedoch, dass das psychische Befinden bei älteren Personen besser war als bei jüngeren [13]. Auch in der NAKO-Studie war die psychische Belastung bei den 20- bis 40-Jährigen am höchsten, in der Gruppe der über 60-Jährigen zeigte sich dagegen keine Zunahme an Angst- und Depressionssymptomen. Umfassendere wissenschaftliche Erkenntnisse zu den psychosozialen Folgen von Isolationsmaßnahmen für ältere Menschen in Alten- und Seniorenheimen liegen bisher jedoch noch nicht hinreichend vor [4]. Eine aktuelle Studie zeigte zumindest im kurzfristigen Verlauf bei älteren Personen keine Verschlechterung des psychischen Befundes [14]. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass für jüngere Familien prinzipiell ein größeres Netzwerk im Fokus steht, für das sie während der Krise, u.a. bedingt durch die Schließung bzw. den restriktiven Zugang zu Bildungseinrichtungen und Dienstleistungen, verstärkt Sorge tragen (Kinder, Partner, ältere Familienangehörige), was insbesondere auf Frauen zutrifft. Zudem dürften die bislang nicht absehbaren ökonomischen Folgen der Pandemie stärkere Auswirkungen auf jüngere Generationen haben, was mit entsprechender Unsicherheit verbunden ist [15]. Für Kinder und Jugendliche könnten die Lockdown-Maßnahmen u.a. auch deshalb besonders belastend sein, weil sie stärker auf soziale Kontakte in ihren Peer-Gruppen angewiesen sind.

Die bundesweite COPSYS-Studie (Corona und Psyche) berichtet entsprechend auch über eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität und des psychischen Befindens sowie über eine Erhöhung der Rate psychischer Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–17 Jahren [16]. Betroffen waren vor allem Kinder und Jugendliche aus sozial benachteiligten Familien. Schließlich berichteten in einer Online-Studie [17] 38% der befragten Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 16–25 über eine zumindest mittelgradige psychische Belastung während der Pandemie (Erfassungszeitraum 7.–16.5.2020). Diese

stieg mit zunehmendem Grad der subjektiven sozialen Isolation bzw. Einsamkeit an.

Unsere eigene Untersuchung zeigte weiterhin, dass ein höheres Bildungsniveau und höhere Informiertheit mit einem besseren psychischen Befinden einherging. Niedriges Bildungsniveau und mangelnde Informiertheit waren dagegen mit stärkeren gesundheitsbezogenen Ängsten und wahrgenommenen Belastungen durch Ausgangsbeschränkungen und einem höheren Konsum psychotroper Substanzen assoziiert. Zudem fanden wir Hinweise darauf, dass bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen eine herausgehobene Bedeutung als Resilienzfaktoren zukommt. So gingen niedrige Neurotizismuswerte, hohe Gewissenhaftigkeit, hoher Optimismus und hohe interne Kontrollüberzeugungen unabhängig voneinander mit besserem psychischen Befinden während der Pandemie einher.

Zu beachten ist, dass in bisherigen Umfragestudien psychische Folgen der Pandemie ausschließlich über Selbstbeurteilungsinstrumente erfasst wurden, die zwar ein Screening psychischer Auffälligkeiten erlauben, jedoch keine klinische Diagnosestellung und damit keine Aussagen über eine tatsächliche Veränderung von Prävalenzraten psychischer Störungen in der Allgemeinbevölkerung im Rahmen der Pandemie ermöglichen.

Aufgrund im Oktober 2020 wieder stark angestiegener Infektionszahlen sind in Deutschland, aber auch in anderen europäischen Ländern und weltweit, wieder unterschiedlich stark ausgeprägte Lockdown-Maßnahmen umgesetzt worden. Um Erkenntnisse darüber zu erlangen, wie sich diese auch im Langzeitverlauf auswirken, sind repräsentative bundesweite und internationale Vergleichsstudien wünschenswert. Es ist anzunehmen, dass sich die negativen Folgen von Isolation und „social distancing“ mit Fortschreiten der Krise und damit verbundenen Einschränkungen verstärken werden.

Neurobiologie bei Isolation, Einsamkeit und Angst

Die durch die Pandemie bedingte soziale Isolierung vieler wirft die Frage auf, ob auch neurobiologische Veränderungen und gesundheitliche Folgen durch Einsamkeit und Isolation zu erwarten sind. Meta-analytisch sind in der Tat eine deutliche Übersterblichkeit bei einsamen Menschen [18] und, umgekehrt, eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit bei sozial gut eingebundenen Patienten mit einem guten sozialen Umfeld gezeigt worden. Das supportive soziale Netzwerk ist beim Menschen einer der wichtigsten Resilienzfaktoren überhaupt [19]. Die zugrundeliegende Neurobiologie schließt zunächst an die Verarbeitung sozialer Informationen generell, das sogenannte „social brain“ an [20] und zieht von dort Verbindungen zur homöostatischen Regulation, insbesondere im Rahmen von chronischem Stress. Dem zugrunde liegt die Hypothese, dass Einsamkeit bei hochgradig sozialen Spezies wie der unseren evolutionsbiologisch ein Moment der Gefahr innewohnt und insofern von den Betroffenen als aversiv wahrgenommen werden sollte [21]. Obwohl nicht völlig schlüssig, so stützt die neurobiologische Datenlage diese Hypothese weitgehend [22]. Einsamkeit führt im Tiermodell zu vermindertem globalen Hirnvolumen und regionalen Volumenminderungen u.a. im

präfrontalen Kortex und Hippocampus, in Verbindung mit einer reduzierten adulten Neurogenese. Auch die Myelinisierung des präfrontalen Kortex ist vermindert. Beim Menschen findet sich eine Verminderung des Volumens des posterioren temporalen Sulcus, einer zentralen Region des „social brain“ für die perzeptive Verarbeitung sozialer Stimuli [23]. Volumina des „social brain“ sind bei älteren Menschen mit geringem sozialen Netzwerk vermindert [24]. Präferentiell ist in diesem System auch die Konnektivität strukturell [25] und funktionell reduziert.

Bezogen auf die Hirnfunktion haben sich eine Reihe von Studien mit der sozialen Exklusion befasst [22]. Hier finden sich Gehirnmechanismen, die an der Überwachung sozialer Bedrohung und Aversion beteiligt (z.B. Amygdala, anteriore Insula und das anteriore Zingulum; ACC) und relevant für die Erwartungsverletzung sind (ACC) sowie das Selbstmonitoring in sozialen Kontext betreffen (z.B. orbito-frontaler Kortex, medialer präfrontaler Kortex, superiorer temporaler Sulcus). Dem korrespondieren autonome (z.B. anteriore Insula, dorsaler anteriorer cingulärer Kortex) und kontrollierte (ventraler anteriorer cingulärer Kortex, ventrolateraler präfrontaler Kortex) Komponenten der Stressverarbeitung. In unseren eigenen Arbeiten, die die Effekte sozialer Interaktionen direkt Smartphone-basiert in der Lebenswelt der Versuchsteilnehmer messen und dann mit der Hirnfunktion- und Struktur in Verbindung bringen [26], steht ebenfalls das ACC im Zentrum der Befunde. Wir fanden diese Region als Nexus eines Hirnsystems, das mit sozialen Risikofaktoren mit Einfluss auf die Größe und Qualität des sozialen Netzwerks verbunden war [27]: Stadtleben und Stadtgeburt [28] und ethnische Minderheitenposition [29]. Hier fanden wir in der Tat auch Verbindungen zu chronischem Stress [30] und veränderter Saliensverarbeitung über dopaminerge Mechanismen [31], sodass sich von der Neurobiologie aus auch die Brücke zur Manifestation und Verschlechterung somatischer und psychiatrischer Erkrankungen im Kontext der Pandemie ziehen lässt. Die bei vielen psychischen Störungen bekannte genetische Vulnerabilität könnte im Zusammenwirken mit einem durch die Pandemie bedingten chronischen Stresserleben somit auch den Ausbruch psychischer Erkrankungen begünstigen.

Neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit COVID-19-Infektion

Neben den psychosozialen Folgen werden seit Beginn der Pandemie zunehmend auch kognitive Defizite als Kurz- und Langzeitfolgen der COVID-19-Infektion immer offensichtlicher, wie sie bereits aus vergangenen Epidemien mit humanen Coronaviridae (severe acute respiratory syndrome [SARS]; middle eastern respiratory syndrome [MERS]) bekannt sind [32]. In der Fach- und Laienpresse werden kognitive Defizite zusammen mit anderen langfristigen Organmanifestationen unter dem Begriff des „Long-COVID Syndroms“ beschrieben.

Nachuntersuchungen von COVID-19-Patienten zeigen kognitive Defizite im Verlauf von 2–4 Monaten nach Symptombeginn. Im Vordergrund stehen dabei Gedächtnisstörungen (20–34%), Konzentrationsstörungen (20–40%) und „andere“ kognitive Defizite (36%) [33–35]. Spezifische Defizite im Rahmen einer ausführlichen neuropsychologischen Testung wurden kürzlich im Bereich

der Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeitsstörungen sowie Störungen der exekutiven Funktionen bei Patienten mit nachgewiesener COVID-19-Infektion ca. einen Monat nach der Infektion beschrieben [36]. Ähnliche Ergebnisse liefert auch eine große populationsbasierte Studie mit 84285 Patienten aus Großbritannien [37]. Hier konnten semantische Defizite, Störungen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses abgegrenzt werden. Einschränkend waren hier jedoch eine fehlende Angabe der Dauer zwischen Infektion und Symptomen sowie nur eine geringe Anzahl an PCR-gesicherten Fällen.

Jedoch sind weder die Pathophysiologie noch bildgebende Korrelate der kurz- und langfristigen kognitiven Defizite bei COVID-19-Patienten verstanden. Ziel einer eigenen Studie (AD, JH) war es, bildmorphologische Korrelate der kognitiven Defizite im Rahmen von COVID-19 zu detektieren [38]. In einer Gruppe aufgrund einer Sars-Cov-2-Infektion auf einer Normalstation hospitalisierter Patienten konnten einen Monat nach Beginn der Infektion kognitive Defizite in den Bereichen visuo-konstruktiven Leistung, Aufmerksamkeit und Gedächtnisses beschrieben werden, die sich auch in einem reduzierten MoCA-Test-Score abbilden ließen. Pathophysiologisch korrelierten diese Veränderungen mit einem cerebralen Hypometabolismus im ^{18}F FDG PET in frontalen und parietalen Assoziationskortex. Strukturelle Veränderungen in der cerebralen Kernspintomographie oder ein Hypermetabolismus als Korrelat einer Entzündung ließen sich nicht darstellen.

Pathophysiologisch werden zum einen allgemeine Faktoren wie Hospitalisierung, die Behandlung auf der Intensivstation, die Notwendigkeit einer Beatmung und die pulmonalen Manifestationen bis hin zum ARDS als mögliche Ursachen der kognitiven Einschränkungen diskutiert. Frühere Untersuchungen des Langzeit-Outcomes von Patienten mit akuten respiratorischen Erkrankungen und mechanischer Beatmung oder von Patienten mit Sepsis zeigen tatsächlich vielfältige kognitive Defizite im Langzeitverlauf [39–41]. Jedoch zeigten Sepsis-Patienten eine globale Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, wohingegen bei COVID-19-Patienten bisher in der subakuten [38] und frühen chronischen Phase insbesondere Gedächtnisstörungen und Aufmerksamkeitsstörungen auffallen [33–35].

Daher stellt sich die drängende Frage, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen ZNS-Symptomen und der viralen Infektion gibt. Das neurotrope Potenzial humaner Coronaviren, zu denen auch das SARS-CoV-2-Virus zählt, wurde wiederholt im Tiermodell und bei Menschen gezeigt [42–45]. Ein direkter viraler Befall über retrogrades Eindringen des Virus in Hirnnerven oder Neurone des Hirnstamms und nachfolgende transsynaptische Ausbreitung als Ursache der kognitiven Symptome kann daher diskutiert werden. Kortikale Symptome, wie sie in den oben genannten Studien berichtet werden, könnten dann entweder einer primären Schädigung des Kortex oder aber vielmehr einer indirekten funktionellen Schädigung durch Schädigung der Projektionsbahnen in neokortikale Areale entsprechen.

Eine neuropathologische Untersuchung in einer Gruppe von an COVID-19 verstorbenen Patienten erbrachte zwar den direkten Nachweis von Sars-Cov-2-Viren in 21 (53 %) der 40 untersuchten Patienten. Zum anderen konnten aber auch eine ausgeprägte mikrogliale Aktivierung sowie eine

Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten insbesondere im Hirnstamm und Kleinhirn der Patienten, aber keine strukturellen Veränderungen oder Viren im Neokortex nachgewiesen werden. Das Vorhandensein von SARS-CoV-2-Viren im ZNS war zudem nicht mit der Schwere der neuropathologischen Veränderungen assoziiert [46]. Dies legt nahe, dass eine allgemeine inflammatorische Reaktion und mikrogliale Aktivierung ebenso eine Rolle bei der Entstehung der kognitiven Defizite spielen könnte. Dazu passend wurden erhöhte Serumspiegel des Neurofilament-Proteins der leichten Kette (NfL), ein Marker für axonale Schädigungen bei COVID-19-Patienten nachgewiesen [47, 48]. Darüber hinaus wurden erhöhte Konzentrationen des Gliafibrillary Fibrillary Acidic Proteins (GFAP) als Marker der astrozytären Aktivierung in mittelschweren bis schweren Fällen von COVID-19 festgestellt [48]. Dies unterstützt die Hypothese einer glialen Aktivierung und Beeinträchtigung der axonalen Integrität als Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion im ZNS. Allerdings fehlen bisher Korrelationen zwischen NfL- oder GFAP-Spiegeln und neurologischen Manifestationen oder kognitiven Defiziten.

Ursächlich für die immunvermittelte Schädigung und mikrogliale Aktivierung ist wahrscheinlich eine systemische Exposition pathogener Konzentrationen von Entzündungsmediatoren (Interleukin, TNF-alpha) („Zytokinsturm“) im Rahmen der akuten Infektion [49–51]. Die daraus resultierende Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und die unmittelbare Neuroinflammation können kurzfristig zum Delir und langfristig zu schweren kognitiven Defiziten beitragen [52, 53]. Diese Immunaktivierung kann über die Akutphase der Erkrankung hin andauern.

Neben kognitiven Symptomen wird in der Literatur auch eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik (53 % in einer italienischen Kohorte) nach COVID-19 beschrieben [54]. Auch diese Langzeitfolge ist bereits aus der SARS-Epidemie bekannt [55]. Pathophysiologisch werden auch hier immunologische Mechanismen diskutiert, wie eine Erhöhung von Interleukin-6 und -10, die beim Chronic Fatigue Syndrom bekannt sind [56]. Eine detaillierte Charakterisierung der klinischen Symptome und der unterliegenden Ursache der Fatigue-Symptomatik bei COVID-19-Patienten steht jedoch aus.

Zusammenfassend liegt nahe, dass die kognitiven Veränderungen und möglicherweise auch die psychiatrischen Symptome im unmittelbaren Zusammenhang einer COVID-19-Infektion und die Fatigue-Symptomatik am wahrscheinlichsten durch eine sekundäre cerebrale Beteiligung im Rahmen einer allgemeinen anhaltenden Immunreaktion, ausgelöst durch die akute virale Infektion, verursacht sind. Dies ist insbesondere von hoher Relevanz, um das Erholungspotenzial der Patienten abzuschätzen, welches nun in longitudinalen Studien untersucht werden muss.

Fazit für die Praxis

- Mit zunehmender Dauer der Covid-19-Pandemie rücken neuropsychiatrische Folgen in den Fokus.
- Im Rahmen einer Infektion kann das Virus das zentrale Nervensystem befallen und schwere neuropsychiatrische Symptome verursachen.

- Die Spätfolgen einer durchgemachten Covid-19-Infektion sind zum Teil unspezifisch und im Hinblick auf bleibende Schäden derzeit noch nicht hinreichend zu beurteilen.
- Auch ohne direkte Infektion können die notwendigen Maßnahmen zur Infektionskontrolle wie z.B. „social distancing“ und Isolation, erhebliche psychosoziale Folgen haben, die insbesondere bei jungen Menschen besonders ausgeprägt sind.
- Die mit den psychosozialen Folgen einhergehenden neurobiologischen Veränderungen können wiederum zu einer Verschlechterung somatischer und psychiatrischer Erkrankungen beitragen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Stickley A, Koyanagi A. Loneliness, common mental disorders and suicidal behavior: Findings from a general population survey. *J Affect Disord* 2016; 197: 81–87
- [2] Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912–920
- [3] Gilan D, Blessin M, Kunzler A et al. Psychomorbidity, resilience, and exacerbating and protective factors during the SARS-CoV-2-pandemic – a systematic literature review and results from the German COSMO-PANEL. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 625–632
- [4] Peters A, Rospleszcz S, Greiser KH et al. The impact of the COVID-19 pandemic on self-reported health. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 861–867
- [5] Bohlken J, Schömig F, Lemke MR et al. COVID-19 Pandemic: Stress Experience of Healthcare Workers: A Short Current Review. *Psychiatr Prax* 2020; 47: 190–197
- [6] Pappa S, Ntella V, Giannakas T et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 901–907
- [7] Aly L, Sondergeld R, Hölzle P et al. The COVID-19 pandemic has not changed the number but the type of psychiatric emergencies: A comparison of care data between 2019 and 2020. *Nervenarzt* 2020; 91: 1047–1049
- [8] Yang L, Wu D, Hou Y et al. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. *medRxiv* 2020. 2020.03.22.20040899
- [9] Hotopf M, Bullmore E, O'Connor RC et al. The scope of mental health research during the COVID-19 pandemic and its aftermath. *Br J Psychiatry* 2020; 217: 540–542
- [10] Taquet M, Luciano S, Geddes JR et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130–140
- [11] Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 531–542
- [12] Riedel-Heller S, Richter D. COVID-19 Pandemic and Mental Health of the General Public: Is there a Tsunami of Mental Disorders? *Psychiatr Prax* 2020; 47: 452–456
- [13] Kuehner C, Schultz K, Gass P et al. Mental Health Status in the Community during the COVID-19-Pandemic. *Psychiatr Prax* 2020; 47: 361–369
- [14] Röhr S, Reininghaus U, Riedel-Heller SG. Mental wellbeing in the German old age population largely unaltered during COVID-19 lockdown: Results of a representative survey. *BMC Geriatr* 2020; 20: 489
- [15] Pierce M, Hope H, Ford T et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: A longitudinal probability sample survey of the UK population. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7: 883–892
- [16] Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M et al. Mental health and quality of life in children and adolescents during the COVID-19 pandemic – results of the COPSYP study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021. Jan 25
- [17] Rauschenberg C, Schick A, Goetzl C et al. Social isolation, mental health, and use of digital interventions in youth during the COVID-19 pandemic: A nationally representative survey. 2020. June 29 <https://doi.org/10.3.1234/osf.io/v64hf>
- [18] Rico-Urbe LA, Caballero FF, Martín-María N et al. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13
- [19] Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLoS Med* 2010; 7
- [20] Adolphs R. The social brain: Neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 693–716
- [21] Cacioppo JT, Hawkey LC, Ernst JM et al. Loneliness within a nomological net: An evolutionary perspective. *J Res Pers* 2006; 40: 1054–1085
- [22] Cacioppo S, Capitano JP, Cacioppo JT. Toward a neurology of loneliness. *Psychol Bull* 2014; 140: 1464–1504
- [23] Kanai R, Bahrami B, Duchaine B et al. Brain structure links loneliness to social perception. *Curr Biol* 2012; 22: 1975–1979
- [24] Kwak S, Joo WT, Youm Y et al. Social brain volume is associated with in-degree social network size among older adults. *Proc R Soc B Biol Sci* 2018; 285
- [25] Tian Y, Liang S, Yuan Z et al. White matter structure in loneliness: Preliminary findings from diffusion tensor imaging. *Neuroreport* 2014; 25: 843–847
- [26] Meyer-Lindenberg A, Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2012; 15: 663–668
- [27] Tost H, Champagne FA, Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci* 2015; 18: 4121–4131
- [28] Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 2011; 474: 498–501
- [29] Akdeniz C, Tost H, Streit F et al. Neuroimaging evidence for a role of neural social stress processing in ethnic minority-associated environmental risk. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 672–680
- [30] Akdeniz C, Schäfer A, Streit F et al. Sex-Dependent Association of Perigenual Anterior Cingulate Cortex Volume and Migration Background, an Environmental Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017; 43: 925–934
- [31] Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated Striatal Dopamine Function in Immigrants and Their Children: A Risk Mechanism for Psychosis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 293–301
- [32] Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611–627
- [33] Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2020.
- [34] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020; 81
- [35] Van Den Borst B, Peters JB, Brink M et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.

- [36] Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behav Immun - Heal* 2020; 9: 100163
- [37] Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. *medRxiv* 2020; 2020 (10): 20.20215863
- [38] Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021. in press
- [39] Mikkelsen ME, Christie JD, Lancken PN et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: Long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1307–1315
- [40] Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 340–347
- [41] Brown SM, Collingridge DS, Wilson EL et al. Preliminary validation of the montreal cognitive assessment tool among sepsis survivors: A prospective pilot study. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 1108–1110
- [42] Dey J, Alam MT, Chandra S et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J Med Virol* 2020.
- [43] Li K, Wohlford-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* 2015; 212: 712–722
- [44] Desforgues M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019; 12
- [45] Arbour N, Day R, Newcombe J et al. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol* 2000; 74: 8913–8921
- [46] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19: 919–929
- [47] Ameres M, Brandstetter S, Toncheva AA et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol* 2020; 267: 3476–3478
- [48] Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020; 95: e1754–e1759
- [49] Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034
- [50] Huang KJ, Su IJ, Theron M et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75: 185–194
- [51] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80: 607–613
- [52] Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: Important co-factors in the progression of dementia. In: *Biochemical Society Transactions*. *Biochem Soc Trans* 2011; 945–953
- [53] Chung H-Y, Wickel J, Brunkhorst FM et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J Clin Med* 2020; 9: 703
- [54] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605
- [55] Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 2011; 11
- [56] Russell A, Heggul N, Nikkheslat N et al. Persistent fatigue induced by interferon-alpha: A novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinol* 2019; 100: 276–285