

**Kasper Jørgensen**

## Hvordan påvirker COVID-19 hjernen?

Efter et år med COVID-19 pandemien er det blevet tiltagende klart, at mange patienter oplever forbigående neurologiske eller kognitive symptomer. Men der mangler fortsat viden om, hvad symptomerne skyldes, og hvordan COVID-19 påvirker centralnervesystemet.

Onlinemediet Alzforum har gjort status på forskningen vedrørende COVID-19 og hjernen.



Sygdommen COVID-19 er en forkortelse for *coronavirus disease 2019* forårsaget af den notoriske virus af coronafamilien ved navn SARS-CoV-2. Demens øger risikoen for at dø med COVID-19 og risikofaktorerne for at dø med COVID-19 overlapper i nogen grad med risikofaktorerne for demens.

### Kognitive eftervirkninger

Pandemien har indtil videre kun varet i lidt over et år, og det er for tidligt at sige, om COVID-19 kan være associeret med mere langvarige neurologiske eller kognitive symptomer. Et italiensk studie af 165 patienter, der havde overlevet svær COVID-19 sygdom, fandt for nylig, at cirka hver tredje patient efter et halvt år stadig døjede med symptomer som udtalt træthed, hukommelsesproblemer, svigtende koncentration og søvnforstyrrelser. Det er fortsat uklart, om de neurologiske eller kognitive symptomer er udtryk for systemiske følger efter den generelle belastning af

krop og helbred, som COVID-19 kan medføre, eller om symptomerne kan knyttes mere direkte til skader på centralnervesystemet.

## Blod-hjerne-barrieren

Vira af typen SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) blev som navnet antyder i første omgang opfattet som luftvejssygdomme, men der er efterhånden opstået bekymring for, at virus måske kan være i stand til at krydse blod-hjerne-barrieren og inficere hjernen. Studier af hjernevæv fra afdøde COVID-19 patienter har indtil videre givet uklare resultater. Der er påvist rigelige mængder RNA fra virus i bl.a. næseslimhinden tæt på lugtenerven, men kun i meget begrænset omfang inde i selve hjernen. Forsøg med genmanipulerede mus, der på grund af overekspression af ACE2-receptorer i cellemembranerne er særligt sårbare for SARS-virus, indikerer, at virus kan gennemtrænge blod-hjerne-barrieren og skabe ravage i musenes hjerner. Virus inficerer bl.a. celler i og omkring lugtenerven, der måske fungerer som adgangsportal til hjernen. Men problemet er indtil videre kun påvist hos mus og ikke hos mennesker.

## Giftigt glykoprotein

Det såkaldte *spike protein*, glykoproteinet S1, som SARS-virus på nedrig vis bruger til at hægte sig fast på ACE2-receptorerne tiltrækker sig særlig opmærksomhed. Det viser sig, at S1-proteinet kan frigøre sig fra virus og i sig selv være sygdomsfremkaldende. HIV-virus har et tilsvarende glykoprotein, gp 120, der er i stand til at passere blod-hjernebarrieren, og som er toksisk for hjernevæv. Forskerne frygter, at det samme kan være tilfældet for S1-proteinet, men igen er mekanismen kun påvist hos mus.

## Billeddannelse af hjernen

Selvom der ikke er sikre tegn på, at SARS-CoV-2 almindeligvis er i stand til at inficere den menneskelige hjerne, er der som nævnt alligevel en del COVID-19 patienter, der udvikler neurologiske symptomer. MR-scanning af serier af afdøde COVID-19 patienter har påvist mikrobldninger, opsvulmede blodkar og forandringer i hjernens hvide substans. En forskergruppe fra Berlin fandt således små blodpropper og skader på det omkringliggende hjernevæv hos seks ud af 33 COVID-19 patienter. Tilsvarende fandt en forskergruppe fra Boston tegn på akutte skader forårsaget af iltmangel (hypoksisk skade) i hjernevæv fra 18 afdøde COVID-19 patienter. Professor Henrik Zetterberg ved Gøteborgs Universitet vurderer ifølge Alzforum, at bindeledet mellem COVID-19 og skader på neuronerne formentlig skal findes i relation til hjernens blodkarsystem. Men den præcise mekanisme er fortsat ukendt.

## Biomarkører

Undersøgelser af rygmarvsvæsken og blod fra COVID-19 patienter har i flere tilfælde vist forhøjede biologiske markører for neuronskade, hvilket kan afspejle skader i centralnervesystemet og/eller i det perifere nervesystem. Biomarkører for neuronskade kan været forhøjede samtidigt med at andre markører for infektion af centralnervesystemet er normale. Flere studier finder, at biomarkører som *neurofilament light* (NfL) og *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) er forhøjet hos en del af COVID-19 patienterne. Koncentrationen af NfL kan være associeret med sygdommens sværhedsgrad, neurologiske symptomer og bevidsthedsniveau. Hos nogle COVID-19 patienter ses et forhøjet niveau af total tau i rygmarvsvæsken, hvilket er en uspecifik markør for neuronskade, der også slår ud ved bl.a. demenssygdomme.

## Cellekulturer

En anden tilgang til at studere SARS-CoV-2s mulige påvirkning af hjernen er laboratorieforsøg, der går ud på at opdyrke særlige cellekulturer i form af små, kunstige forstadier til hjerner – såkaldte progenitorceller og hjerneorganoider - for derefter at udsætte cellekulturerne for virus. Resultater fra forsøg med sådanne 'mikrohjerner' skal tages med et stort gran salt, da de ser bort fra blod-hjerne-barrierens beskyttende effekt. Alligevel tyder resultaterne på, at epitelceller fra plexus choroideus let inficeres. Plexus choroideus udgør den primære barriere

mellem hjernen og rygmarvsvæsken og kan ligesom celler i og omkring lugtnerven udgøre en mulig adgangsportal til hjernen for virus.

## Prospektive studier

Med henblik på at blive klogere på eventuelle neurologiske eftervirkninger efter COVID-19 er en række prospektive studier ved at blive søsat i USA og Europa. Af særlig demensfaglig interesse kan nævnes *the Consortium for Chronic Neuropsychiatric Sequelae of SARS-CoV-2*, der ledes af Sudha Seshadri, *University of Texas Health Science Center*, San Antonio, og finansieres af *the Alzheimer's Association* og WHO. Forskere fra mere end 30 lande rekrutterer patienter, der har været indlagt med COVID-19, med henblik på at undersøge dem seks, ni og 18 måneder efter udskrivelsen. Planen er at rekruttere op imod 40.000 deltagere svarende til ca. 1.000 deltagere per dataindsamlingsenhed og undersøge dem med MR-scanning, analyse af rygmarvsvæske og blod samt genotypebestemmelse. Foreløbige resultater forventes at foreligge om et år eller to.

How Does COVID-19 Affect the Brain? Alzforum 29. januar 2021

[Alzforum](#)

de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, Brugha TS, Seshadri S, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement.* 2021.

[PubMed](#)

Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3).

[PubMed](#)

Wang C, Zhang M, Garcia G, Jr., Tian E, Cui Q, Chen X, et al. ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. *Cell Stem Cell.* 2021;28(2):331-42 e5.

[PubMed](#)

Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, Stone S, Pathak H, Strate PG, et al. Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice. *Viruses.* 2021;13(1).

[PubMed](#)

Eden A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology.* 2021;96(2):e294-e300.

[PubMed](#)



Garcia MA, Barreras PV, Lewis A, Pinilla G, Sokoll LJ, Kickler T, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: no cytokine storm or neuroinflammation. medRxiv. 2021.

[PubMed](#)

Oprettet: 24. februar 2021