

Stoornissen in neurocognitieve functies bij patiënten met long COVID: een systematische review

N. Warnaerts, K. Beeckmans, M. Morrens, L. De Picker

- Achtergrond** Studies hebben stoornissen in neurocognitieve functies aangetoond die langer dan 3 maanden na SARS-CoV-2-infectie persisteren (long COVID). Het is onduidelijk welke cognitieve domeinen er verstoord zijn, hoe lang deze verstoringen aanhouden en welk deel van de patiënten deze stoornissen vertoont.
- Doel** Het specifieke neurocognitieve profiel in kaart brengen en de prevalentie van stoornissen in ten minste één cognitief domein bepalen bij patiënten met long COVID.
- Methode** Wij voerden een systematische zoekopdracht uit via PubMed volgens de PRISMA 2020-richtlijnen met als inclusiecriteria: peer-reviewed publicaties waarin patiënten meer dan 3 maanden na acute SARS-CoV-2-infectie beoordeeld werden met een testbatterij om verschillende domeinen van neurocognitie te evalueren.
- Resultaten** Van de 1178 gevonden artikelen werden 7 cohortstudies en 1 patiënt-controlestudie geselecteerd. Het percentage patiënten met stoornissen in ten minste één neurocognitief domein bedroeg 23-100%. De meest aangedane domeinen waren: aandacht en snelheid van informatieverwerking, anterograde geheugen, werkgeheugen en executieve functies. De kwaliteit van de geïncludeerde studies was matig.
- Conclusie** Stoornissen in neurocognitieve functies bij patiënten met long COVID zijn zeer prevalent en omvatten verschillende cognitieve domeinen. We moedigen verder onderzoek aan om de complexe interactie van COVID-19, neurocognitieve stoornissen en neuropsychiatrische syndromen verder te blijven bestuderen.

De langetermijngevolgen van infecties met severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) zijn reeds veelvuldig gerapporteerd en geïdentificeerd. Wanneer klachten op lichamelijk, neurocognitief en psychisch gebied langer dan 3 maanden aanhouden, is er volgens het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sprake van long COVID.¹ Een groot-schalige studie wees uit dat patiënten na een ziekenhuisopname voor COVID-19 tot 6 maanden na de acute infectie last hadden van vermoeidheid of spierzwakte, slaapproblemen en angst of depressie.² Hoewel deze aanhoudende symptomen vaak worden geassocieerd met de ernst van de acute ziekte, kunnen ze ook optreden na een minder ernstig ziekteverloop.³ Een aandachtspunt zijn de neurologische complicaties van COVID-19.⁴ Deze omvatten lichte symptomen zoals hoofdpijn, verlies van geur en smaak, tintelingen, duizeligheid, misselijkheid en vermoeidheid, maar

ook ernstiger complicaties zoals micro-infarcten, hypoxische encefalopathie, cerebrale encefalitis en epileptische insulden. Het is nog onduidelijk of de effecten van het virus op de hersenen indirect zijn (gemedieerd door zuurstofgebrek in de hersenen als gevolg van longinsufficiëntie en/of een extreme ontstekingsreactie (cytokinstorm) bij ernstig getroffen patiënten) of direct (gemedieerd door virusinvasie in de hersenen via de bulbous olfactorius), of beide.^{5,6} Ongeacht de mechanismen heeft de infectie een langdurige negatieve invloed op de neurocognitieve functies, het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven.⁷ De bestaande gegevens hierover zijn voornamelijk gebaseerd op zelfrapportage van symptomen en/of cognitieve screeningsinstrumenten, zoals de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) of de *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Uit een grote Amerikaanse enquêtestudie bleek dat meer dan 50% van de patiënten moeite had met het volhouden en focussen

AUTEURS

Jaco Warnaerts, psychiater, CGG Andante.

Kurt Beeckmans, neuropsycholoog, UPC Duffel, en postdoctoraal onderzoeker, Vrije Universiteit, Brussel.

Manuel Morrens, psychiater, UPC Duffel, hoogleraar Psychiatrie en voorzitter CAPRI, Universiteit Antwerpen.

Livia De Picker, psychiater, UPC Duffel, en postdoctoraal onderzoeker, CAPRI, Universiteit Antwerpen.

Correspondentie

Dr. Jaco Warnaerts (jaco.warnaerts@andante.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-11-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(1):12-18

van de aandacht en dat deze de vierde meest gemelde langetermijnssymptomen waren na COVID-19.⁸ Bovendien vond men in een studie met 29 patiënten aanhoudende aandachtsstoornissen terwijl executieve disfuncties werden gevonden in een studie van 58 patiënten en dit 2 tot 3 maanden na ontslag uit het ziekenhuis.^{9,10}

Na een eerdere systematische review concludeerden de auteurs dat cognitieve stoornissen bij 43,0 tot 66,8% van de opgenomen patiënten met COVID-19 voorkwamen, maar zij rapporteerden geen data over ambulante behandelde patiënten.¹¹ Cognitieve stoornissen werden in deze studie ook zeer breed gedefinieerd en omvatten aandoeningen zoals *altered mental status* (AMS), verwardheid, delirium, encefalitis, encefalopathie, psychose, dysexecutief syndroom of een andere aandoening met cognitieve tekorten en dit zonder een grondige en volledige testbatterij voor cognitief functioneren uit te voeren. Bovendien werd de tijd van cognitieve evaluatie niet goed gerapporteerd, waardoor het moeilijk was om inzicht te krijgen in het klinische verloop van neurologische aandoeningen bij COVID-19.

Wij voerden daarom een review uit met als doel:

- het specifieke neurocognitieve profiel in kaart brengen door studies te selecteren waarin verschillende cognitieve domeinen werden geëvalueerd met een neurocognitieve testbatterij;
- de prevalentie van stoornissen in ten minste één cognitief domein bepalen bij patiënten met long COVID.

METHODE

We voerden een gestructureerde zoekopdracht uit volgens de PRISMA 2020-richtlijnen. We zochten relevante artikelen in PubMed over de periode 1 januari 2019-31 december 2022, aan de hand van de volgende sleutelwoorden: (covid*[Title/Abstract]) AND (neuropsychological OR neurocognitive OR cognitive deficit* OR cognitive

function* OR cognitive impairment*) AND (follow-up OR post-acute OR sequel* OR long COVID* OR post-COVID* OR months after COVID* OR weeks after COVID*). We pasten geen filters of limieten toe op het artikeltype. Twee van ons (NW en KB) screenen onafhankelijk van elkaar alle titels en abstracts met de volgende inclusiecriteria: peer-reviewed publicaties waarin patiënten werden beoordeeld meer dan 3 maanden na acute (PCR-bevestigde) SARS-CoV-2-infectie (long COVID) met een neurocognitieve testbatterij met evaluatie van verschillende cognitieve domeinen.

Exclusiecriteria waren: publicaties in andere talen dan Engels, Nederlands of Frans, abstracts van congressen, proefschriften of andere grijze literatuur, over patiënten met reeds bestaande neurocognitieve stoornissen, gebrek aan een neurocognitieve testbatterij of alleen een cognitief screeningsinstrument en publicaties zonder originele data. We pasten het tijdsinterval strikt toe zodat studies met uitschieters van minder dan 3 maanden werden uitgesloten. Ook studies waarin men geen numerieke scores rapporteerde op tests van cognitieve sloten we uit. Discrepanties werden opgelost door raadpleging van een derde auteur (LDP).

De kwaliteit en het risico op bias van de studies werden beoordeeld door twee onafhankelijke beoordelaars aan de hand van de checklist van de Cochrane Collaboration.¹² De betreffende items zijn opgenomen in **supplement 1** op de site van het *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

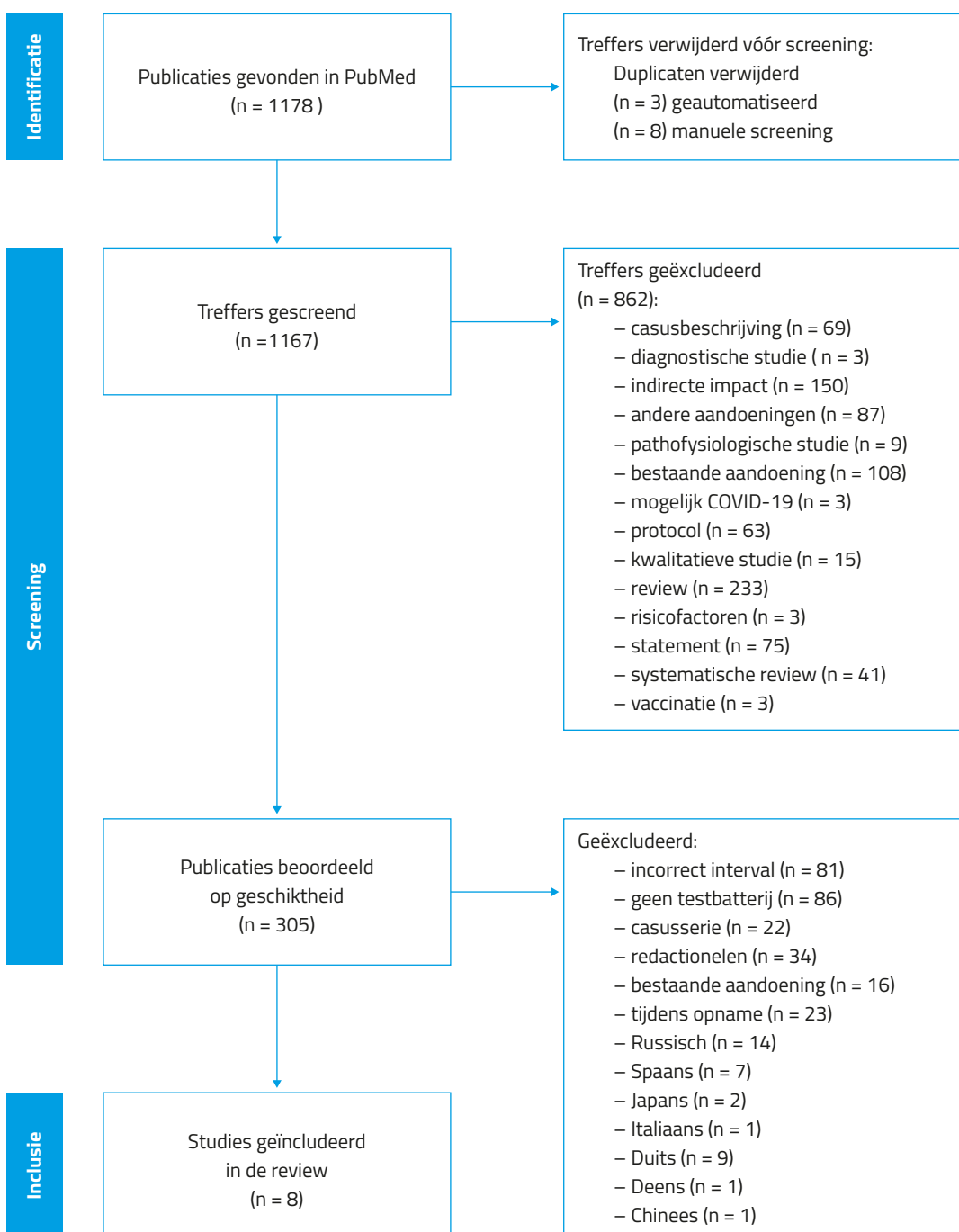
Twee onafhankelijke beoordelaars verzamelden gegevens over de volgende vooraf gedefinieerde variabelen: onderzoeksopzet, kenmerken van de onderzoekspopulatie, kenmerken van de acute COVID-19-infectie, tijdsinterval tussen acute infectie en neurocognitieve beoordeling, specifieke neurocognitieve tests die worden gebruikt, enz. Een volledige lijst van geëxtraheerde variabelen is beschikbaar in **supplement 2** op de site van het Tijdschrift.

RESULTATEN

De zoektocht in de PubMed-database resulteerde in 1178 publicaties (zie PRISMA-flowchart in [figuur 1](#)). Deze werden geïmporteerd in EndNote. Drie duplicaten werden verwijderd met de automatiseringstool, 8 extra door handmatige screening van titel en abstract. Acht publicaties voldeden aan de criteria voor inclusie in deze systematische review.

De specifieke kenmerken van elk onderzoek zijn weergegeven in [tabel 1](#). Op één na hadden ze allemaal een crosssectionele aanpak, maar ze varieerden sterk in rekruteringsprocedure, onderzoek bij aanvang (baseline) en uitkomstonderzoek. Een overzicht van de resultaten van elke studie is weergegeven in [tabel 2](#) op de site van het Tijdschrift.

Figuur 1. Flowchart van studietoetsselectie



Neurocognitief profiel van patiënten met long COVID

In de meeste studies vond men hoge percentages (van 59 tot 85%) van stoornissen in verschillende cognitieve domeinen. De geobjectiveerde cognitieve stoornissen verschillen in ernst (meestal licht tot matig gestoord) en komen voor in verschillende combinaties. Er is meer sprake van meerdere aangedane domeinen (*multi-domain impairment*) dan van één aangedaan domein (*single-domain impairment*). Vooral de cognitieve domeinen werkgeheugen,^{7,13-15} anterograad (audioverbaal en visuo-ruimtelijk) geheugen,^{7,13-17} aandacht,^{7,13,14,16,17} executieve functies^{13,14,16,17} en psychomotorische functies (coördinatie en snelheid)^{7,14} zijn aangetast (zie **tabel 2**, online). Andere auteurs konden daarentegen de aanwezigheid van aanhoudende neurocognitieve stoornissen niet bevestigen in hun studie.^{18,19}

Uit de geïncludeerde studies bleek tevens dat cognitieve domeinen zoals taal en visueel-ruimtelijke functies niet aangetast zijn.^{13,17} Voor het cognitieve domein aandacht tonen studies dat patiënten met long COVID een stoornis van de volgehouden, verdeelde, selectieve en/of alternerende aandacht vertonen.^{7,13,14,16,17} Wat het cognitieve domein anterograad (audioverbaal en visuo-ruimtelijk) geheugen betreft, werd aangetoond dat patiënten met long COVID vooral problemen vertonen met het inprenten van informatie en het uitgesteld reproduceren van recent geleerde informatie. Het uitgesteld herkennen van recent geleerde informatie is daarentegen intact.^{13,15,17} Tot slot blijkt uit onderzoek dat binnen het cognitieve domein executief functioneren patiënten met long COVID vooral een stoornis vertonen op het gebied van verbale vloeiendheid, cognitieve flexibiliteit en planning en organisatie van taken en in mindere mate op het gebied van abstract en probleemoplossend redeneren.^{13,14,16,17}

Prevalentie van neurocognitieve stoornissen bij long COVID

De cijfers over prevalentie van neurocognitieve stoornissen in ten minste één domein bij long COVID variëren van 23 tot 100%. Het is nog onduidelijk welke kenmerken van een onderzoekspopulatie (bijv. ziekenhuisopname of subjectieve cognitieve klachten) goede voorspellers zijn.

In een studie bij hulpverleners uit éénzelfde ziekenhuis kon men geen significante verschillen aantonen tussen patiënten en een controlegroep.¹⁸ Dit ligt grotendeels in lijn met een cohortstudie waarbij men enkel afwijkingen kon vaststellen in visuo-ruimtelijk geheugen bij 23% van de patiënten, die op een poliklinisch consult kwamen wegens aanhoudende neurocognitieve symptomen.¹⁹ In een derde studie vond men dat 60,5% van de patiënten die aanvankelijk in het ziekenhuis waren opgenomen voor COVID-19 op verschillende niet-intensieve COVID-afdelingen scores hadden behaald onder de Italiaanse normatieve grenswaarden voor ten minste één test van de *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*

(BRB-NT).¹⁶ In een vierde studie, bij patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen of thuis werden behandeld na evaluatie op de spoedeisendehulpafdeling, vond men dat 78% van de patiënten slechte prestaties had in ten minste één cognitief domein.¹⁴ In een vijfde studie, bij patiënten die verwezen werden voor neuropsychologisch onderzoek wegens subjectieve cognitieve klachten na COVID-19, stelde men vast dat alle patiënten afwijkingen vertoonden in minstens één cognitief domein.¹³ In een zesde studie, bij patiënten van wie een aantal op de ICU hadden gelegen en een deel niet, vond men dat 12 van de 14 patiënten met subjectieve cognitieve klachten en 13 van de 15 patiënten zonder cognitieve klachten lager scoorden dan verwacht op basis van leeftijd en opleiding voor ten minste één neuropsychologische test.¹⁵ Ten slotte vond men bij patiënten na een ziekenhuisopname voor COVID-19 dat het percentage patiënten met significante cognitieve stoornissen zoals beoordeeld door de *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (Deense versie; SCIP-D) 59 tot 65% bedroeg, afhankelijk van de toegepaste afkapscores. Hierbij vond men ook een significant verschil in de scores voor de *Trail Making Test-Part B* (TMT-B) van patiënten met long COVID in vergelijking met verwachte scores.⁷ Deze studies tonen aan dat hoge prevalentiecijfers niet voorspeld kunnen worden door bijvoorbeeld opname,¹⁴ noch door subjectieve cognitieve klachten.²⁰

Kwaliteitsbeoordeling

De geïncludeerde studies werden beoordeeld aan de hand van de checklist van de Cochrane Collaboration.¹² Over het algemeen was er een matig tot hoog risico op bias, voornamelijk selectiebias en vertekende factoren. Hoewel rekruteringsprocedures goed werden gerapporteerd, vermeldden enkele onderzoekers geen duidelijke in- en exclusiecriteria, redenen voor uitval of ontbrekende gegevens, noch verzamelden ze uitgebreide gegevens over mogelijke vertekende factoren, bijvoorbeeld reeds bestaande aandoeningen en actieve medicatie. Andere aspecten die bijdragen aan deze score zijn het gebrek aan gegevens over de kwalificaties van het personeel, de integriteit van de beoordeling en blinding van uitkomstbeoordeling in de patiënt-controlestudie.¹⁸

DISCUSSIE

Interpretatie

In de geïncludeerde studies vindt men hoge percentages (van 23 tot 100%) van stoornissen in ten minste één cognitief domein. Vooral de cognitieve domeinen werkgeheugen,^{7,13-15} anterograad (audioverbaal en visuo-ruimtelijk) geheugen,^{7,13-17} aandacht,^{7,13,14,16,17} executieve functies^{13,14,16,17} en psychomotorische functies (coördinatie en snelheid)^{7,14} waren aangetast (zie **tabel 2**, online). In sommige studies konden geen chronische stoornissen op neurocognitief gebied worden vastgesteld.^{18,19} Uit andere studies blijkt dat cognitieve domeinen zoals taal

Tabel 1. Overzicht van studiekenmerken

1ste auteur (jaar)	Onderzoeksopzet	n	Leeftijd (in j)	Geslacht	Risico op bias
Albu (2021) ¹⁵	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	30	54 (43,8-62)*	63% man	Laag risico
Dressing (2022) ¹⁹	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	31	Gem. 53,6 (SD: 2,0)	35% man	Matig risico
Ferrucci (2021) ¹⁶	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	38	Gem. 53,45 (SD 12,64)	71% man	Matig risico
García-Sánchez (2022) ¹³	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	63	Gem. 51,1 (SD: 12,5); uitersten: 22-78	35% man	Matig risico
Krishnan (2022) ¹⁷	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	20	Gem. 44,75 (SD: 10,8); uitersten: 25-65	10% man	Matig risico
Mattioli (2021) ¹⁸	Prospectieve crosssectionele patiëntcontrolestudie	120	Gem. 46,80 (uitersten: 23-65)	25% man	Matig risico
Mazza (2021) ¹⁴	Prospectieve longitudinale cohortstudie	130	Gem. 58,52 (SD: 12,79)	66% man	Matig risico
Miskowiak (2021) ⁷	Prospectieve crosssectionele cohortstudie	29	Gem. 56,2 (SD: 10,6)	59% man	Hoog risico

*Mediaan met interkwartielbereik (25-75%).

HADS: Hospital Anxiety and Depression scale; GDS: Geriatric Depression Scale-15; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; BAI: Beck Anxiety Inventory; DASS-21: Depression Anxiety and Stress Scale-21; PCL-5: PTSD checklist for DSM-5; ZSDS: Zung Self-Rating Depression Scale; BDI-13: + 13-item Beck Depression Inventory; OCI: Obsessive Compulsive Inventory; STAI-Y: State-Trait Anxiety Inventory.

en visueel-ruimtelijke functies niet aangetast zijn.^{13,17} Er is volgens de auteurs sprake van grote individuele verschillen wat betreft de cognitieve prestaties. Een typerend neurocognitief profiel kon bijgevolg nog niet worden vastgesteld.

De resultaten van genoemde studies moeten wel met de nodige omzichtigheid worden benaderd aangezien tot op heden slechts een beperkt aantal studies werd gepubliceerd.

Een tekortkoming in 7 van de 8 studies is het gebrek aan gematchte controlepersonen die niet werden blootgesteld aan COVID-19, waardoor het moeilijk is om

conclusies te trekken over de langetermijneffecten van de virale infectie op neurocognitie. Het vergelijken van neuropsychologische testcores met vooraf vastgestelde normatieve datasets houdt een hoog risico op bias in vanwege de kenmerken van elke steekproef, die varieert van een IC-subgroep met ernstige COVID-19 tot een groep hulpverleners met lichte COVID-19. Dit kan een factor zijn die bijdraagt aan het brede prevalentiebereik van neurocognitieve stoornissen bij long COVID, naast de heterogeniteit in neuropsychologische tests en toegepaste scoringssystemen.

Baselinekenmerken	Neuropsychiatrische testen	Tijdsinterval metingen
16 post-ICU en 14 niet-ICU; volwassen (> 18 jaar) patiënten met aanhoudende symptomen of gevolgen van COVID-19, door huisarts of specialist doorverwezen voor ambulante revalidatie	HADS	Tijd vanaf begin symptomen tot revalidatie (> 90 dagen) (gem. aantal dagen): totaal: 103 IC: 98 niet-IC: 110,5
31 patiënten met poliklinisch consult wegens aanhoudende neurocognitieve symptomen > 3 maanden na COVID-19	GDS	202 (SD: 58) dagen na positieve PCR-test
Follow-up van patiënten die in ziekenhuis waren opgenomen voor COVID-19 op verschillende niet-intensieve COVID-afdelingen	BDI-II	Neuropsychologisch onderzoek 120-150 dagen na ontslag uit ziekenhuis
63 patiënten verwezen voor neuropsychologisch onderzoek wegens subjectieve cognitieve klachten na COVID-19	HADS	Gem. 187 dagen (SD: 99) tussen diagnose van COVID-19 en neuropsychologisch onderzoek
40 patiënten verwezen voor ambulante neuropsychologische evaluatie; geëxcludeerd wegens: bestaande neurologische aandoeningen (12), ontbreken PCR-test (5), suboptimale taakuitvoering gebaseerd op testen van validiteit (3)	BDI-II; BAI	Gem. 168 dagen tussen positieve PCR-test en neuropsychologische evaluatie (SD: 69,3 dagen; bereik: 79-320 dagen)
120 patiënten (hulpverleners die COVID-19 hadden doorgemaakt) en 30 controlepersonen (hulpverleners uit zelfde ziekenhuis zonder COVID-19, vergelijkbare leeftijd en comorbiditeit)	DASS-21	Gem. 126 dagen tussen eerste positieve nasofaryngeale test en neurologische en neuropsychologische evaluatie
Volwassen (> 18 jaar) patiënten uit een eerste cohort van 402 COVID-19-overlevers die in het ziekenhuis werden opgenomen of thuis werden behandeld na evaluatie op spoedeisende hulp	Psychiatrisch niet-gestructureerd klinisch interview, PCL-5, ZSDS, BDI-13, OCI en STAI-Y	90,1 (SD: 13,4) dagen na ontslag uit ziekenhuis
Follow-up na ziekenhuisopname voor COVID-19	EQ-5D-5L Quality of Life Questionnaire	90-120 dagen na ontslag uit het ziekenhuis

Rol van psychische klachten

Een belangrijke vraag is wat de samenhang is van neurocognitieve stoornissen met andere psychische klachten die kunnen vóórkomen bij long COVID.²¹ Hoewel er in één onderzoek geen significante verschillen in neurocognitieve functies tussen patiënten en controlepersonen werden gevonden, waren de gemiddelde scores van *Depression Anxiety and Stress Scale-21* (DASS-21) significant hoger in de groep met long COVID, wat wijst op een hogere impact van COVID-19 op emotioneel welzijn dan op cognitie.¹⁸ Dit wordt ondersteund door een studie waarin men aanhoudende depressieve symptomen en tekorten in snelheid van informatieverwerking vond na 3 maanden. 24,3% van de patiënten voldeed aan de

criteria voor de classificatie van een huidige ernstige psychiatrische stoornis.¹⁴ Veranderingen in selectieve aandacht en audioverbaal geheugen waren waarschijnlijker bij patiënten met een depressie.¹⁵ Anderen vonden alleen een negatieve correlatie tussen de *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) en de *Selective Reminding Test* (SRT), gericht op evaluatie van het audioverbaal geheugen, maar niet met andere testen. 16% had lichte tot ernstige depressie volgens de BDI-II.¹⁶ In een andere studie, waarbij 70% van de patiënten psychiatrische aandoeningen had in de voorgeschiedenis, vertoonde 35% een matige tot ernstige depressie volgens de BDI-II en 40% matige tot ernstige symptomen van angst volgens *Beck Anxiety Inventory* (BAI).¹⁷

Op basis van de geïnccludeerde studies varieert de prevalentie van neuropsychiatrische syndromen bij long COVID van 16 tot 40% van de patiënten, waarbij aandacht en geheugen de frequentst aangetaste subdomeinen zijn. Dit stemt overeen met eerder neurocognitief onderzoek bij patiënten met een depressieve stoornis en/of gegeneraliseerde angststoornis zonder COVID-19 te hebben doorgemaakt.²²

Vergelijking met eerdere systematische reviews

Onze systematische review is de eerste waarin we data synthetiseren over neurocognitieve functiestoornissen bij long COVID. We vonden prevalentiecijfers van 23 tot 100% in een ambulante populatie, wat overlapt met de 43 tot 67% die gerapporteerd werd in een eerdere review bij opgenomen patiënten in de (post)acute fase van de ziekte.¹¹ Hoewel deze onderzoekers een bredere definitie van cognitieve functiestoornissen hanteerden, vonden wij bij de studies met een cognitieve testbatterij prevalentiecijfers die verder uit elkaar lagen. Dit suggereert dat de gekozen cognitieve testen een belangrijke impact op het resultaat kunnen hebben.

Beperkingen

De belangrijkste tekortkomingen van onze studie zijn inherent aan de kwaliteit van de beschikbare originele studies. Geen enkele studie bevatte gegevens over cognitieve functies vóór COVID-19, daarom kunnen de vastgestelde cognitieve tekorten bij long COVID niet noodzakelijkerwijs worden toegeschreven aan COVID-19. Bovendien omvatte slechts één studie een controlegroep met personen die geen COVID-19 doorgemaakt hadden, terwijl andere studies zich baseerden op leeftijdsspecifieke normatieve datasets om cognitieve tekorten te kwantificeren.

De kwaliteit van de patiënt-controlestudie werd beoordeeld als matig, omdat inclusie- en exclusiecriteria niet goed gedefinieerd waren en blinding van uitkomstbeoordeling en correcties voor vertekende factoren niet werden gerapporteerd. Ook waren de steekproefgroottes vrij klein en hadden studiepoppulaties vaak specifieke kenmerken, waardoor extrapolatie van de resultaten voor de totale populatie beperkt werd. Evenzo ontbreekt het vergelijken van scores met reeds bestaande normatieve datasets, hoewel gematcht werd voor demografische factoren, mogelijke versturende effecten van bijvoorbeeld comorbiditeit en/of actief medicatiegebruik. Tot slot noemen we als beperking dat we slechts tot december 2022 literatuur geïnccludeerd hebben vanwege de combinatie van benodigde tijd om dit artikel te (her)schrijven en het feit dat publicatie ervan vereist is voor erkenning door de erkenningscommissie psychiatrie. Hierdoor missen we bijna een volledig jaar aan literatuur in een wetenschapsgebied dat snel in ontwikkeling is.

Suggesties voor toekomstig onderzoek

Onderzoekers moeten zich richten op longitudinale studies waarin zij gegevens verzamelen over subsets van neurocognitie op verschillende tijdstippen, bij voorkeur ook vóór COVID-19. Het is begrijpelijk dat de aard van de pandemie het moeilijk maakt om pre-COVID-basisgegevens te verzamelen, dus patiënt-controlestudies kunnen een waardevol alternatief bieden om de specifieke interactie van COVID-19 en neurocognitieve functie te bestuderen. Dit fenomeen is echter niet beperkt tot COVID-19. De mogelijke link met cognitieve stoornissen bij andere postvirale syndromen moet verder onderzocht worden om gemeenschappelijke mechanismen al dan niet vast te stellen. Er is dringend behoefte aan verder onderzoek naar werkzame behandelingen voor long COVID vanwege het groeiende aantal patiënten die al meer dan 2 jaar klachten ervaren en weinig vooruitzicht hebben op een effectieve behandeling.

Brede evaluatie waarbij men corrigeert voor kenmerken bij aanvang (baselinekenmerken) is nodig om te corrigeren voor vertekende factoren. Neurocognitief onderzoek is vaak heterogeen in de keuze van testen en welke conclusie te trekken over verschillende subdomeinen en functies van neurocognitie. Er moet consensus bereikt worden over deze kwesties om vergelijkingen tussen studies te vergemakkelijken. Verder longitudinaal onderzoek naar comorbide neuropsychiatrische syndromen in de context van COVID-19 is nodig om de complexe interactie van cognitieve en affectieve functies bij long COVID beter te begrijpen.

LITERATUUR

- 1 National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Londen; NICE; 2020.
- 2 Huang C, Huang L, Wang Y, e.a. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-32.
- 3 Townsend L, Dyer AH, Jones K, e.a. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 15: e0240784.
- 4 Wu Y, Xu X, Chen Z, e.a. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 18-22.
- 5 Zhou Z, Kang H, Li S, e.a. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neuro* 2020; 267: 2179-84.
- 6 Wenting A, Gruters A, van Os Y, e.a. COVID-19 neurological manifestations and underlying mechanisms: a scoping review. *Front Psychiatry* 2020; 11: 860.
- 7 Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, e.a. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 46: 39-48.
- 8 Lambert N, Survivor Corps; El-Azab SA, e.a. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Nurs* 2022; doi: 10.1111/jocn.16541.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.