ΩΤΟΤΥΠΟ ΆΡΘΡΟ

Νόηση και Μνήμη μετά την Covid-19 σε ένα μεγάλο δείγμα κοινότητας

Συγγραφείς : Adam Hampshire , Ph.D. , Adriana Azor , Ph.D. , Christina Atchison , Ph.D. , William Trender , M.Res. , Peter J. Hellyer , Ph.D. , Valentina Giunchiglia , M.Sc. , Masud Husain , Ph.D. , +6 , και Paul Elliott , Ph.D. Πληροφορίες Συγγραφέα & Συνεργασίες

ημοσιεύτηκε στις 28 Φεβρουαρίου 2024N Engl J Med 2024 ; 390 : 806 - 818DOI: 10.1056/NEJMoa2311330
ΟΜΟΣ 390 ΤΕΥΧΟΣ 9Πνευματικά δικαιώματα © 2024

Περίληψη

ΦΌΝΤΟ

Τα γνωστικά συμπτώματα μετά την ασθένεια του κορονοϊού 2019 (Covid-19), την ασθένεια που προκαλείται από τον σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού 2 (SARS-CoV-2), είναι ευρέως αναγνωρισμένα. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχουν αντικειμενικά μετρήσιμα γνωστικά ελλείμματα και για πόσο καιρό διαρκούν.

ΜΈΘΟΔΟΙ

Σε μια μελέτη στην Αγγλία, προσκαλέσαμε 800.000 ενήλικες να ολοκληρώσουν μια διαδικτυακή αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας. Εκτιμήσαμε μια συνολική γνωστική βαθμολογία σε οκτώ δοκιμασίες. Υποθέσαμε ότι οι συμμετέχοντες με επίμονα συμπτώματα (διάρκειας ≥12 εβδομάδων) μετά την έναρξη της λοίμωξης θα είχαν αντικειμενικά μετρήσιμα συνολικά γνωστικά ελλείμματα και ότι θα παρατηρούνταν βλάβες στην εκτελεστική λειτουργία και τη μνήμη σε αυτούς τους συμμετέχοντες, ειδικά σε εκείνους που ανέφεραν πρόσφατη κακή μνήμη ή δυσκολία στη σκέψη ή τη συγκέντρωση («θόλωση εγκεφάλου»).

ΑΠΟΤΕΛΈΣΜΑΤΑ

Από τους 141.583 συμμετέχοντες που ξεκίνησαν την διαδικτυακή γνωστική αξιολόγηση, οι 112.964 την ολοκλήρωσαν. Σε μια πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης, οι συμμετέχοντες που είχαν αναρρώσει από την Covid-19 και στους οποίους τα συμπτώματα είχαν υποχωρήσει σε λιγότερο από 4 εβδομάδες ή τουλάχιστον 12 εβδομάδες είχαν παρόμοια μικρά ελλείμματα στην παγκόσμια γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα χωρίς Covid-19, οι οποίοι δεν είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 ή είχαν μη επιβεβαιωμένη λοίμωξη (-0,23 SD [διάστημα εμπιστοσύνης 95% {CI}, -0,33 έως -0,13] και -0,24 SD [95% CI, -0,36 έως -0,12], αντίστοιχα). Μεγαλύτερα ελλείμματα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19 παρατηρήθηκαν σε συμμετέχοντες με μη επιλυμένα επίμονα συμπτώματα (-0,42 SD· 95% CI, -0,53 έως -0,31). Μεγαλύτερα ελλείμματα παρατηρήθηκαν σε συμμετέχοντες που είχαν μολυνθεί από SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια περιόδων κατά τις οποίες ο αρχικός ιός ή η παραλλαγή B.1.1.7 ήταν κυρίαρχη σε σχέση με εκείνους που είχαν μολυνθεί με μεταγενέστερες παραλλαγές (π.χ., −0,17 τυπική απόκλιση για την παραλλαγή B.1.1.7 έναντι της παραλλαγής B.1.1.529· 95% ΔΕ, −0,20 έως −0,13) και σε συμμετέχοντες που είχαν νοσηλευτεί σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν νοσηλευτεί (π.χ., εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, −0,35 τυπική απόκλιση· 95% ΔΕ, −0,49 έως −0,20). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων ήταν παρόμοια με εκείνα των αναλύσεων αντιστοίχισης βαθμολογίας προδιάθεσης. Σε μια σύγκριση της ομάδας που είχε ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα με την ομάδα χωρίς Covid-19, οι εργασίες μνήμης, συλλογισμού και εκτελεστικών λειτουργιών συσχετίστηκαν με τα μεγαλύτερα ελλείμματα (−0,33 έως −0,20 τυπική απόκλιση). Αυτές οι εργασίες συσχετίστηκαν ασθενώς με πρόσφατα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της κακής μνήμης και της θολής σκέψης. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΣΥΜΠΕΡΆΣΜΑΤΑ

Οι συμμετέχοντες με υποχώρηση των επίμονων συμπτωμάτων μετά την Covid-19 είχαν αντικειμενικά μετρημένη γνωστική λειτουργία παρόμοια με αυτή των συμμετεχόντων με συμπτώματα μικρότερης διάρκειας, αν και η βραχυπρόθεσμη Covid-19 εξακολουθούσε να σχετίζεται με μικρά γνωστικά ελλείμματα μετά την ανάρρωση. Η μακροπρόθεσμη επιμονή των γνωστικών ελλειμμάτων και τυχόν κλινικές επιπτώσεις παραμένουν αβέβαιες. (Χρηματοδοτείται από το Εθνικό Ινστιτούτο Έρευνας για την Υγεία και τη Φροντίδα και άλλους φορείς.)

Η κακή μνήμη και η δυσκολία στη σκέψη ή τη συγκέντρωση (κοινώς αναφερόμενη ως «θολούρα εγκεφάλου») έχουν εμπλακεί σε σύνδρομα που εμφανίζονται μετά την ασθένεια του κορονοϊού 2019 (Covid-19) — μια κατάσταση που έχει οδηγήσει σε υποψίες ότι η Covid-19 μπορεί να έχει μακροχρόνιες γνωστικές συνέπειες. [1-7] Ωστόσο, τα αντικειμενικά

δεδομένα σχετικά με τη γνωστική απόδοση είναι σε μεγάλο βαθμό ελλιπή και για πόσο καιρό μπορεί να διαρκέσουν τέτοια ελλείμματα και ποιες γνωστικές λειτουργίες είναι πιο ευάλωτες είναι ασαφή.

Σε αυτήν την παρατηρητική μελέτη, η κύρια υπόθεσή μας ήταν ότι θα υπήρχαν μετρήσιμα γνωστικά ελλείμματα μετά την Covid-19 που θα κλιμακώνονταν με συνμεταβλητές της διάρκειας και της σοβαρότητας της ασθένειας. Δευτερευόντως, υποθέσαμε ότι αντικειμενικές βλάβες στις εκτελεστικές και μνημονικές λειτουργίες θα ήταν παρατηρήσιμες σε άτομα με παρατεταμένα συμπτώματα, ιδιαίτερα κακή μνήμη ή θόλωση του εγκεφάλου. [8-10] Εξετάσαμε αυτές τις υποθέσεις αναλύοντας δεδομένα απόδοσης γνωστικών εργασιών [9,11] που ελήφθησαν στην ομάδα Real-Time Assessment of Community Transmission (REACT) στην Αγγλία. [12-14]

Μέθοδοι

ΠΛΗΘΥΣΜΌΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΌΣ ΜΕΛΈΤΗΣ

Στην ομάδα μελέτης μας, παρακολουθήσαμε την επικράτηση της λοίμωξης από τον κορωνοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2), τον ιό που προκαλεί την Covid-19, στην Αγγλία από την 1η Μαΐου 2020 έως τις 31 Μαρτίου 2022, [12-15] χρησιμοποιώντας δεδομένα από ένα τυχαία επιλεγμένο δείγμα κοινότητας 3.099.386 ενηλίκων (ηλικίας ≥18 ετών). Συνολικά 2.494.309 συμμετέχοντες (80,5%) συναίνεσαν να επικοινωνήσουμε ξανά μαζί τους και να επιτραπεί η σύνδεση δεδομένων με το Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS). Μεταξύ 1ης Αυγούστου και 30 Δεκεμβρίου 2022, προσκαλέσαμε ένα υποδείγμα 800.000 ενηλίκων (32,1%) για να συμπληρώσουν μια έρευνα παρακολούθησης [7] και μια γνωστική αξιολόγηση (Πίνακας S1 και Σχήμα S1 στο Συμπληρωματικό Παράρτημα , διαθέσιμο με το πλήρες κείμενο αυτού του άρθρου στο NEJM.org). Αυτό το προσκεκλημένο υποδείγμα περιελάμβανε συμμετέχοντες που ανέφεραν θετικά αποτελέσματα σε τεστ SARS-CoV-2 ή που υποψιάζονταν ότι είχαν προσβληθεί από Covid-19 και των οποίων τα συμπτώματα επέμεναν για τουλάχιστον 12 εβδομάδες· συμμετέχοντες που, στο πλαίσιο της μελέτης REACT, είτε είχαν θετικό αποτέλεσμα σε τεστ αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για SARS-CoV-2 είτε δεν ήταν εμβολιασμένοι και είχαν θετικό τεστ για αντισώματα IgG SARS-CoV-2 σε συσκευή ανοσοδοκιμασίας πλευρικής ροής στο σπίτι [16] · και συμμετέχοντες που επιλέχθηκαν τυχαία από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης REACT.

ΕΠΊΒΛΕΨΗ ΚΑΙ ΥΛΟΠΟΊΗΣΗ ΜΕΛΈΤΗΣ

Η μελέτη σχεδιάστηκε από τον πρώτο, τον τρίτο, τον προτελευταίο και τον τελευταίο συγγραφέα. Η ομάδα μελέτης και το προσωπικό της Ipsos (μια εταιρεία έρευνας αγοράς) και της H2 Cognitive Designs (μια εταιρεία που αναπτύσσει τεχνολογίες απομακρυσμένης αξιολόγησης για νευρολογικές διαταραχές και ψυχική υγεία) ήταν υπεύθυνοι για τη συλλογή δεδομένων. Οι αναλύσεις δεδομένων διεξήχθησαν από τον πρώτο συγγραφέα. Το πρώτο προσχέδιο του χειρογράφου προετοιμάστηκε από τον πρώτο και τον τελευταίο συγγραφέα, οι οποίοι εγγυώνται την πληρότητα και την ακρίβεια των δεδομένων και την πιστότητα της μελέτης στο πρωτόκολλο (διαθέσιμο στο NEJM.org). Όλοι οι συγγραφείς συνέβαλαν στην επεξεργασία του χειρογράφου και έλαβαν την απόφαση να υποβάλουν το χειρόγραφο για δημοσίευση. Η έγκριση δεοντολογίας για τη μελέτη ελήφθη από την επιτροπή δεοντολογίας έρευνας South Central–Berkshire B της Αρχής Έρευνας Υγείας του NHS. Το Imperial College London και το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας χρησίμευσαν ως κοινοί υπεύθυνοι επεξεργασίας δεδομένων. Μια δημόσια συμβουλευτική επιτροπή (www.imperial.ac.uk/medicine/research-and-impact/groups/react-study/react_pag/) εξέταζε τακτικά το υλικό, τις διαδικασίες και τα αποτελέσματα της μελέτης.

ΓΝΩΣΤΙΚΉ ΑΞΙΟΛΌΓΗΣΗ

Οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν οκτώ ηλεκτρονικές εργασίες μέσω υπολογιστή από την μπαταρία Cognitron [11,17] με σταθερή σειρά στις προσωπικές τους συσκευές (π.χ., επιτραπέζιος ή φορητός υπολογιστής, tablet ή smartphone). Οι γνωστικοί τομείς, οι οποίοι έχουν εμπλακεί σε σύνδρομα μετά την Covid-19, [9,18–20] , αποτελούνταν από την άμεση μνήμη, τον δισδιάστατο νοητικό χειρισμό, τη χωρική μνήμη εργασίας, τον χωρικό σχεδιασμό, τη λεκτική αναλογική συλλογιστική, τους ορισμούς λέξεων, τη δειγματοληψία πληροφοριών και την καθυστερημένη μνήμη (βλ. την ενότητα Συμπληρωματικές Μέθοδοι στο Συμπληρωματικό Παράρτημα). Κάθε εργασία είχε ως αποτέλεσμα μια κύρια βαθμολογία βασισμένη στην ακρίβεια, καθώς και δευτερεύουσες βαθμολογίες (π.χ., χρόνους απόκρισης και τύπους σφαλμάτων).

ΙΣΤΟΡΊΑ ΤΗΣ ΛΟΊΜΩΞΗΣ ΑΠΌ SARS-COV-2 ΚΑΙ ΤΗΣ COVID-19

Κατηγοριοποιήσαμε τους συμμετέχοντες σε έξι ομάδες ανάλογα με τη διάρκεια της λοίμωξης από SARS-CoV-2. [7] Οι κατηγορίες 2 έως 6 απαιτούσαν θετικά αποτελέσματα σε τεστ PCR, ανοσοδοκιμασία πλευρικής ροής ή τεστ αναφοράς από τον συμμετέχοντα. Η κατηγορία 1 ορίστηκε ως «όχι Covid-19» (δηλαδή, ο συμμετέχων δεν είχε λοίμωξη από SARS-CoV-2 ή είχε μη επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2), η κατηγορία 2 ως ασυμπτωματική λοίμωξη από SARS-CoV-2, η κατηγορία 3 ως επιλυμένη σύντομη Covid-19 που διαρκεί λιγότερο από 4 εβδομάδες, η κατηγορία 4 ως επιλυμένη σύντομη Covid-19 που διαρκεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες αλλά λιγότερο από 12 εβδομάδες, η κατηγορία 5 ως συμπτώματα Covid-19 που υποχώρησαν τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης και η κατηγορία 6 ως συμπτώματα Covid-19 που επέμειναν τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης και δεν είχαν υποχωρήσει κατά τη στιγμή της γνωστικής αξιολόγησης. Τα επίμονα συμπτώματα ορίστηκαν ως 1 ή περισσότερα από 30 συγκεκριμένα συμπτώματα που οι συμμετέχοντες θεώρησαν ότι σχετίζονται με τα επεισόδια Covid-19 που είχαν (Πίνακας S1). Οι συμμετέχοντες που αξιολογήθηκαν γνωστικά εντός 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις της διάρκειας των συμπτωμάτων επειδή η διάρκεια ήταν ακόμη άγνωστη.

Εκτιμήσαμε την ημερομηνία μόλυνσης ως την ημερομηνία έναρξης των συμπτωμάτων ή, για ασυμπτωματικές λοιμώξεις, από την ημερομηνία ενός θετικού τεστ SARS-CoV-2. Χρησιμοποιήσαμε το κυρίαρχο στέλεχος SARS-CoV-2 στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά τη στιγμή της μόλυνσης για να αντιστοιχίσουμε την περίοδο κατά την οποία ο αρχικός ιός ή μια παραλλαγή ήταν κυρίαρχος: αρχικός ιός, πριν από την 1η Δεκεμβρίου 2020· η παραλλαγή B.1.1.7 (άλφα), από την 1η Δεκεμβρίου 2020 έως τις 30 Απριλίου 2021· η παραλλαγή B.1.617.2 (δέλτα), από την 1η Μαΐου 2021 έως τις 15

Δεκεμβρίου 2021· και η παραλλαγή B.1.1.529 (όμικρον), από τις 16 Δεκεμβρίου 2021 και μετά. [21] Θεωρήσαμε ότι οι συμμετέχοντες είχαν εμβολιαστεί κατά του SARS-CoV-2 εάν είχαν λάβει το εμβόλιο τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από τη μόλυνση. Χρησιμοποιήσαμε τη σύνδεση δεδομένων του NHS για να ταξινομήσουμε τρεις ομάδες όσον αφορά τη νοσηλεία: τους συμμετέχοντες που επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών, αυτούς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και αυτούς που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΉ ΑΝΆΛΥΣΗ

Για να αξιολογήσουμε την προκατάληψη μη απάντησης, συγκρίναμε τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων που είχαν πρόσβαση και ολοκληρώσει την γνωστική αξιολόγηση με εκείνους που δεν την είχαν ολοκληρώσει. Χρησιμοποιήσαμε γραμμική παλινδρόμηση για να προσαρμόσουμε τις βαθμολογίες απόδοσης της εργασίας ως προς την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και την εθνοτική ομάδα, το επίπεδο εκπαίδευσης, τον δείκτη πολλαπλών στερήσεων (μια εθνική ένδειξη επιπέδου στέρησης που βασίζεται σε μικρές γεωγραφικές περιοχές διαμονής, αξιολογούμενη σε πεντημόρια), [7,22] και προϋπάρχουσες παθήσεις, ακολουθούμενη από μετασχηματισμό κατάταξης σε κανονική κατανομή (Πίνακας S2). Χρησιμοποιήσαμε παραγοντική ανάλυση για να λάβουμε συνολικές γνωστικές βαθμολογίες από τις συνοπτικές βαθμολογίες για τους συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν και τις οκτώ εργασίες.

Χρησιμοποιώντας γραμμική παλινδρόμηση, εξετάσαμε αρχικά εάν η συνολική γνωστική βαθμολογία διέφερε ανάλογα με την ημερομηνία μόλυνσης (αξιολογούμενη σε 100ήμερα μπλοκ) μεταξύ των συμμετεχόντων με ένα μόνο επεισόδιο Covid-19. Επαναλάβαμε αυτήν την ανάλυση με προσαρμογή για τους ακόλουθους χρονικά μεταβαλλόμενους παράγοντες: τη διάρκεια της ασθένειας και τη νοσηλεία (επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εισαγωγή στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ) ως υποκατάστατα για τη σοβαρότητα, την περίοδο παραλλαγής (όταν ο αρχικός ιός ή η παραλλαγή άλφα, δέλτα ή όμικρον ήταν κυρίαρχη) και τον αριθμό των δόσεων εμβολίου (0, 1 ή >1) που ελήφθησαν τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από τη μόλυνση ως πιθανούς μεσολαβητές της σοβαρότητας.

Χρησιμοποιήσαμε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με σταδιακή επιλογή (μη σταθερή) για να εντοπίσουμε συνμεταβλητές και αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις που μπορεί να συνέβαλαν στην εξήγηση της συνολικής γνωστικής βαθμολογίας. Τα κριτήρια για την συμπερίληψη ή την εξαίρεση όρων (δύο ανεξάρτητες αναλύσεις) βασίστηκαν είτε σε στατιστικά στοιχεία συχνότητας F (προσθέστε εάν P<0,001 ή αφαιρέστε εάν P>0,1 για μια αλλαγή στα σφάλματα αθροίσματος τετραγώνων) είτε σε κριτήρια Bayesian πληροφοριών (BIC· προσθέστε εάν BIC <0 ή αφαιρέστε εάν BIC >0,01). Αυτές οι μέθοδοι επέλεξαν πανομοιότυπους όρους.

Χρησιμοποιήσαμε την αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης [23] για να λάβουμε περαιτέρω υπόψη πιθανές συγχύσεις (Πίνακας S3). Οι βαθμολογίες προδιάθεσης αντιστοιχίστηκαν με τη χρήση σταθερών πλάτους στην κλίμακα πιθανότητας. Τα πλάτη προσαρμόστηκαν προς τα κάτω μέχρι να ελαχιστοποιηθεί η μέση διαφορά στις βαθμολογίες προδιάθεσης μεταξύ των συγκρίσιμων ομάδων (<0,1 τυπική απόκλιση), ενώ τα διατηρημένα μεγέθη ομάδων μεγιστοποιήθηκαν.

Με όρους που επιλέχθηκαν στη σταδιακή παλινδρόμηση, πραγματοποιήσαμε γραμμική παλινδρόμηση στις συνοπτικές βαθμολογίες από μεμονωμένες εργασίες για τους συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν και τις οκτώ εργασίες και για όσους ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία εργασία. Μεταξύ των συμμετεχόντων των οποίων η έναρξη της νόσου ήταν τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν από τη γνωστική αξιολόγηση, συγκρίναμε τις συνολικές γνωστικές βαθμολογίες ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία κάθε μεμονωμένου συμπτώματος που συσχετίζονταν με την Covid-19. Μεταξύ των συμμετεχόντων με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα, συγκρίναμε επίσης τις συνολικές γνωστικές βαθμολογίες ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία κάθε μεμονωμένου πρόσφατου συμπτώματος. Μεταξύ των συμμετεχόντων με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα, εκείνων στους οποίους τα συμπτώματα είχαν υποχωρήσει και εκείνων στην ομάδα χωρίς Covid-19, εκτιμήσαμε τις μέσες διαφορές στις βαθμολογίες ανάλογα με συγκεκριμένες εργασίες γνωστικής αξιολόγησης μεταξύ των συμμετεχόντων που ανέφεραν ότι είχαν κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 2 εβδομάδων και εκείνων που δεν είχαν.

Διεξήγαμε αναλύσεις ευαισθησίας συμπεριλαμβάνοντας ή αποκλείοντας συγκεκριμένες υποομάδες συμμετεχόντων, προκειμένου να αξιολογήσουμε την επιρροή τους στα αποτελέσματα. Για τις αναλύσεις των συνολικών γνωστικών βαθμολογιών ανάλογα με την ημερομηνία μόλυνσης, υπολογίσαμε τις τιμές P που δεν ήταν προσαρμοσμένες για πολλαπλές δοκιμές. Αναφέρονται σημειακές εκτιμήσεις και διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για όλες τις άλλες αναλύσεις. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού MATLAB, έκδοση R2022a (MathWorks).

Αποτελέσματα

ΑΠΑΝΤΉΣΕΙΣ ΣΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΌΓΙΟ ΚΑΙ ΣΤΟ ΓΝΩΣΤΙΚΌ ΤΕΣΤ

Μεταξύ των 800.000 συμμετεχόντων στη μελέτη REACT που προσκλήθηκαν, 52.501 είχαν συμπτώματα που επιμένουν για τουλάχιστον 12 εβδομάδες και είτε ανέφεραν θετικό τεστ για SARS-CoV-2 είτε υποψιάζονταν ότι είχαν προσβληθεί από Covid-19, 13.482 είχαν θετικό τεστ PCR για λοίμωξη SARS-CoV-2, 85.757 δεν ήταν εμβολιασμένοι και βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα IgG SARS-CoV-2 με βάση μια συσκευή ανοσοδοκιμασίας πλευρικής ροής στο σπίτι, και 648.260 επιλέχθηκαν τυχαία από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης REACT. Μεταξύ των 276.840 ερωτηθέντων (34,6% των 800.000 συμμετεχόντων που προσκλήθηκαν) που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, 141.583 (51,1%) ξεκίνησαν τη γνωστική συστοιχία (ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία εργασία) και 112.964 (79,8%) ολοκλήρωσαν και τις οκτώ εργασίες. Συνολικά 58.108 συμμετέχοντες είχαν μία μόνο λοίμωξη SARS-CoV-2. Συνολικά 10.701 συμμετέχοντες είχαν έναρξη συμπτωμάτων λιγότερο από 12 εβδομάδες πριν από την ολοκλήρωση της έρευνας και ως εκ τούτου αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις της διάρκειας των συμπτωμάτων.

Σε σύγκριση με τον βασικό πληθυσμό της μελέτης (800.000 συμμετέχοντες), οι συμμετέχοντες που συμμετείχαν στην γνωστική αξιολόγηση ήταν ελαφρώς πιο πιθανό να είναι γυναίκες, πιο πιθανό να είναι λευκοί και ελαφρώς λιγότερο πιθανό να προέρχονται από τις νεότερες ηλικιακές ομάδες ή από περιοχές με μεγαλύτερα επίπεδα πολλαπλών στερήσεων

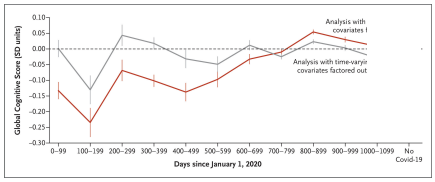
(Πίνακας S4A). Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν ότι είχαν κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου ήταν ελαφρώς πιο πιθανό από τους συμμετέχοντες χωρίς υποκειμενικά γνωστικά συμπτώματα να συμμετάσχουν σε όλες τις ομάδες μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της ομάδας χωρίς Covid-19 (Πίνακας S4B). Οι συμμετέχοντες που είχαν στρατολογηθεί με ιστορικό επίμονων συμπτωμάτων ήταν πιο πιθανό να ολοκληρώσουν την αξιολόγηση (16,6%) από εκείνους που ήταν στο τυχαίο δείγμα (14,3%) ή που προσκλήθηκαν με βάση το ότι είχαν θετικό αποτέλεσμα στον SARS-CoV-2 (11,4%). Ωστόσο, μεταξύ των συμμετεχόντων που απάντησαν, δεν παρατηρήσαμε διαφορές ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή άλλες μεταβλητές μεταξύ των συμμετεχόντων που ξεκίνησαν αλλά δεν ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση και εκείνων που ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση (Πίνακας S4C). Παρά τις προκαταλήψεις αυτές, το μεγάλο μέγεθος δείγματος στη μελέτη μας σήμαινε ότι υπήρχαν επαρκείς αριθμοί διαθέσιμοι σε όλες τις δημογραφικές ομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή και εθνοτική ομάδα, γεωγραφική περιοχή και δείκτης πολλαπλών στερήσεων [σε πεντημόρια]) για την παροχή ουσιαστικών δεδομένων που είναι γενικά γενικεύσιμα σε αυτές τις ομάδες. Η αντιπροσωπευτικότητα του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα S4D.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΊΣ ΑΝΑΛΎΣΕΙΣ

Μεταξύ των συμμετεχόντων με μία μόνο λοίμωξη από SARS-CoV-2, όσοι είχαν έναρξη νωρίς στην πανδημία είχαν μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική γνωστική βαθμολογία από εκείνους με μεταγενέστερη έναρξη (P<0,001). Αυτή η συσχέτιση μετριάστηκε μετά την προσαρμογή για τους υποκατάστατους και τους μεσολαβητές της σοβαρότητας της ασθένειας, αν και παρατηρήθηκαν υπολειμματικές μειώσεις στην απόδοση των εργασιών σε συμμετέχοντες που είχαν μολυνθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας, όταν ο αρχικός ιός ήταν κυρίαρχος (Σχήμα 1 και Πίνακας S5).

Διαπιστώσαμε μια προς τα κάτω μετατόπιση, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19, στην κατανομή των συνολικών γνωστικών βαθμολογιών μεταξύ των συμμετεχόντων που είχαν μολυνθεί νωρίς στην πανδημία (κατά τη διάρκεια περιόδων κατά τις οποίες ο αρχικός ιός ή η παραλλαγή άλφα ήταν κυρίαρχος), μεταξύ εκείνων με μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας και μεταξύ εκείνων που είχαν νοσηλευτεί. Αυτό το εύρημα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένες πιθανότητες συνολικών γνωστικών βαθμολογιών μικρότερες από −2 τυπικές αποκλίσεις, υποδεικνύοντας μέτρια έκπτωση (λόγοι πιθανότητας έναντι της ομάδας χωρίς Covid-19: αρχικός ιός, 1,7· ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα, 2,4· και εισαγωγή σε ΜΕΘ, 3,6) (Σχήμα 2 και Πίνακας S6).

ΣΧΉΜΑ 1



Συσχέτιση των Παγκόσμιων Γνωστικών Σκορ με την Ημερομηνία Λοίμωξης.

Σε πολλαπλές αναλύσεις παλινδρόμησης, η σταδιακή διαδικασία επέλεξε την περίοδο της παραλλαγής, τη διάρκεια της ασθένειας και την κατάσταση νοσηλείας ως συνμεταβλητές για να εξηγήσει τις διακυμάνσεις στη συνολική γνωστική βαθμολογία, αλλά δεν παρατηρήθηκαν αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις (Πίνακες S7 και S8). Τα μεγαλύτερα ελλείμματα στις συνολικές γνωστικές βαθμολογίες παρατηρήθηκαν στην ομάδα των συμμετεχόντων με λοίμωξη από SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια περιόδων κατά τις οποίες ο αρχικός ιός ή η παραλλαγή άλφα ήταν κυρίαρχη σε σύγκριση με εκείνους που μολύνθηκαν με μεταγενέστερες παραλλαγές (π.χ., -0,17 τυπική απόκλιση για την παραλλαγή άλφα έναντι της παραλλαγής όμικρον· διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI], -0,20 έως -0,13), στην ομάδα των συμμετεχόντων με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19 (-0,42 τυπική απόκλιση· 95% ΔΕ, -0,53 έως -0,31) και μεταξύ των συμμετεχόντων που είχαν νοσηλευτεί για Covid-19 σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν νοσηλευτεί (π.χ., εισαγωγή σε ΜΕΘ, -0,35 τυπική απόκλιση· 95% ΔΕ, -0,49 έως -0,20). Οι τρεις ομάδες με επιλυμένα συμπτώματα είχαν παρόμοια μικρά ελλείμματα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19 (π.χ., στην ομάδα με επιλυμένα συμπτώματα σε <4 εβδομάδες, −0,23 τυπική απόκλιση [95% ΔΕ, −0,33 έως −0,13] και στην ομάδα με επιλυμένα συμπτώματα σε ≥12 εβδομάδες, −0,24 τυπική απόκλιση [95% ΔΕ, −0,36 έως −0,12]) (Σχήμα 2).

ΣΧΉΜΑ 2



Συσχέτιση των Παγκόσμιων Γνωστικών Σκορ με την Περίοδο της Παραλλαγής του SARS-CoV-2, τη Διάρκεια της Νόσου και τη Νοσηλεία.

Σε αναλύσεις που στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με την περίοδο της παραλλαγής, η διάρκεια της ασθένειας συσχετίστηκε, με διαβαθμισμένο τρόπο, με ελλείμματα στη συνολική γνωστική βαθμολογία σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19. Η μέση συνολική γνωστική βαθμολογία ήταν χαμηλότερη μεταξύ των συμμετεχόντων με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα από ό,τι μεταξύ εκείνων της ομάδας χωρίς Covid-19 σε όλες τις περιόδους παραλλαγής (αρχικός ιός, -0,32 SD· παραλλαγή άλφα, -0,33 SD· παραλλαγή δέλτα, -0,26 SD· και παραλλαγή όμικρον, -0,16 SD). Μεταξύ των συμμετεχόντων με επιλυμένα κρούσματα μικρής διάρκειας (<4 εβδομάδες), η συνολική γνωστική βαθμολογία ήταν χαμηλότερη από ό,τι μεταξύ εκείνων της ομάδας χωρίς Covid-19 στις πρώτες περιόδους της πανδημίας (αρχικός ιός, -0,12 SD· και παραλλαγή άλφα, -0,12 SD) αλλά όχι στις μεταγενέστερες περιόδους (παραλλαγή δέλτα, -0,04 SD· και παραλλαγή όμικρον, 0,02 SD) (Σχήμα S2 και Πίνακας S9).

ΑΝΤΙΣΤΟΊΧΙΣΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΊΑΣ ΠΡΟΔΙΆΘΕΣΗΣ

Σε αυτήν την ανάλυση, ομαδοποιήσαμε τους συμμετέχοντες ανάλογα με τη διάρκεια της ασθένειας και την περίοδο μετάλλαξης και στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης των μελών κάθε ομάδας με εκείνα της ομάδας χωρίς Covid-19 ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τον αριθμό των προϋπαρχουσών παθήσεων και την παρουσία ή απουσία πρόσφατης κακής μνήμης ή συμπτωμάτων θολώματος εγκεφάλου. Τα αποτελέσματα των εκτιμήσεων μεταξύ ομάδων έδειξαν μεγέθη επίδρασης που ήταν παρόμοια με αυτά των πρωτογενών αναλύσεων παλινδρόμησης (Πίνακας S10). Πραγματοποιήσαμε επίσης αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης των ομάδων ανάλογα με τον τύπο νοσηλείας (επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εισαγωγή στο νοσοκομείο ή

τη ΜΕΘ) είτε με την ομάδα χωρίς Covid-19 είτε με την ομάδα συμμετεχόντων με λοίμωξη SARS-CoV-2 που δεν ζήτησαν ιατρική βοήθεια, ενώ παράλληλα ελέγξαμε για την περίοδο μετάλλαξης. Σε αυτές τις αναλύσεις, παρατηρήσαμε ευρήματα παρόμοια με αυτά της κύριας ανάλυσης παλινδρόμησης, με τα μεγαλύτερα ελλείμματα να παρατηρούνται στην ομάδα ΜΕΘ σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19 (-0,63 SD) (Πίνακας S11A).

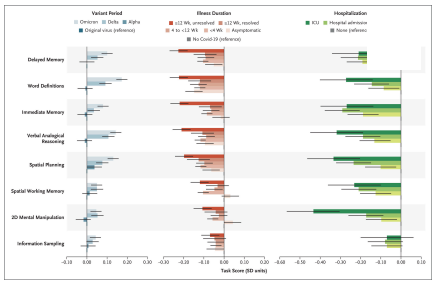
Σε μια ανάλυση που αντιστοίχισε εμβολιασμένες ομάδες με μη εμβολιασμένες ομάδες όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τον αριθμό προϋπαρχουσών παθήσεων και την περίοδο μετάλλαξης, παρατηρήσαμε ένα μικρό γνωστικό πλεονέκτημα μεταξύ των συμμετεχόντων που είχαν λάβει πολλαπλούς εμβολιασμούς (μία δόση, 0,08 τυπική απόκλιση και τουλάχιστον δύο δόσεις, 0,15 τυπική απόκλιση) (Πίνακας S12). Μια ανάλυση που αντιστοίχισε συμμετέχοντες που είχαν αρχικά λάβει δύο δόσεις του εμβολίου AstraZeneca με εκείνους που είχαν λάβει δύο δόσεις του εμβολίου Pfizer έδειξε μια αμελητέα κλιμακωτή διαφορά στη συνολική γνωστική βαθμολογία (-0,07 τυπική απόκλιση). Μια ανάλυση στην οποία οι συμμετέχοντες που είχαν πολλαπλά επεισόδια Covid-19 αντιστοιχίστηκαν με εκείνους που είχαν μεμονωμένα επεισόδια έδειξε ότι οι συμμετέχοντες που είχαν πολλαπλά επεισόδια είχαν ένα μικρό γνωστικό μειονέκτημα (-0,11 τυπική απόκλιση), αλλά αυτό το αποτέλεσμα μετριάστηκε (-0,02 τυπική απόκλιση) σε αναλύσεις στις οποίες οι συμμετέχοντες αντιστοιχίστηκαν επιπλέον για την περίοδο μετάλλαξης, τη διάρκεια της ασθένειας και τη νοσηλεία (Πίνακας S13).

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΊΣ ΑΝΑΛΎΣΕΙΣ

Σε αναλύσεις μεμονωμένων εργασιών στη γνωστική συστοιχία, παρατηρήσαμε συσχετίσεις παρόμοιες με εκείνες του πρωτογενούς μοντέλου παλινδρόμησης, τόσο μεταξύ των 102.263 συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν όλες τις εργασίες (εξαιρουμένων εκείνων εντός 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της λοίμωξης) όσο και μεταξύ των 141.583 συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία εργασία. Οι εργασίες μνήμης, συλλογισμού και εκτελεστικών λειτουργιών (δηλαδή, σχεδιασμού) ήταν οι πιο ευαίσθητες και είχαν τα μεγαλύτερα ελλείμματα στην ομάδα με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19 (-0,33 έως -0,20 τυπική απόκλιση) (Πίνακας S14A και S14B). Αυτό το μοτίβο ήταν παρόμοιο όσον αφορά τη νοσηλεία, αλλά ήταν δυσανάλογα μεγαλύτερο για τα οπτικοχωρικά ελλείμματα (όπως ελέγχθηκαν από την εργασία δισδιάστατου νοητικού χειρισμού) στην ομάδα ΜΕΘ (Σχήμα 3).

Διαπιστώσαμε μικρές συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων βαθμολογιών σε εργασίες και αναφορών για κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου τις προηγούμενες 2 εβδομάδες. Μεταξύ των συμμετεχόντων με επίμονα συμπτώματα που δεν είχαν επιλυθεί, παρατηρήθηκαν μειώσεις στις βαθμολογίες συγκεκριμένων εργασιών στην ακρίβεια της λεκτικής αναλογικής συλλογιστικής (-0,20 SD μεταξύ εκείνων που ανέφεραν κακή μνήμη και -0,16 μεταξύ εκείνων που ανέφεραν θόλωση εγκεφάλου), στο μέγιστο εύρος της χωρικής μνήμης εργασίας (-0,15 SD και -0,19 SD, αντίστοιχα) και στην ακρίβεια της άμεσης μνήμης (-0,21 SD και -0,16 SD). Μεταξύ 53.422 συμμετεχόντων με επιλυμένα συμπτώματα, το προφίλ ήταν παρόμοιο με αυτό μεταξύ των συμμετεχόντων με επιλυμένα επίμονα συμπτώματα (συσχέτιση των απόλυτων μεγεθών επίδρασης μεταξύ της ομάδας με τα επιλυμένα συμπτώματα και της ομάδας με τα επιλυμένα συμπτώματα σε όλες τις εργασίες: κακή μνήμη, r=0,81 και θόλωση εγκεφάλου, r=0,76) αλλά με μικρότερα μεγέθη επίδρασης στην ομάδα με τα επιλυμένα συμπτώματα (μέγιστο μέγεθος επίδρασης, -0,14 SD μεταξύ εκείνων που ανέφεραν κακή μνήμη και -0,11 SD μεταξύ εκείνων που ανέφεραν θόλωση εγκεφάλου). Αυτές οι συσχετίσεις ήταν όλες αμελητέες (<0,1 τυπική απόκλιση) όταν συγκρίναμε τους συμμετέχοντες που ανέφεραν κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου με εκείνους που δεν ανέφεραν τέτοια προβλήματα μεταξύ των 46.261 συμμετεχόντων στην ομάδα χωρίς Covid-19 (Σχήμα 4 και Πίνακες S15 και S16).

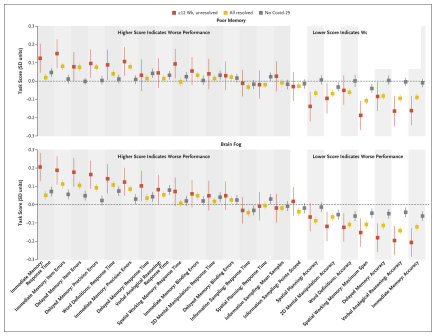
ΣΧΉΜΑ 3



Εκτέλεση Συγκεκριμένων Εργασιών Ανάλογα με την Περίοδο της Παραλλαγής του SARS-CoV-2, τη Διάρκεια της Νόσου και τη Νοσηλεία.

Υπήρξαν μικρές διαφορές στις συνολικές γνωστικές βαθμολογίες ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία μεμονωμένων συμπτωμάτων. Μεταξύ των 56.002 συμμετεχόντων που αξιολογήθηκαν περισσότερες από 12 εβδομάδες από τη μόλυνση, βρήκαμε συσχετίσεις των συνολικών γνωστικών βαθμολογιών με συμπτώματα από τα οξέα επεισόδια Covid-19, που κυμαίνονταν από -0,43 έως -0,24 SD για πρήξιμο στο πρόσωπο, πρήξιμο στα πόδια, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα, φουσκάλες ή πληγές στα πόδια και πόνο στο στήθος (Εικ. S3A και Πίνακας S17A). Μεταξύ των 2580 συμμετεχόντων με ανεπίλυτα επίμονα συμπτώματα, βρήκαμε συσχετίσεις των συνολικών γνωστικών βαθμολογιών με πρόσφατα συμπτώματα (που εμφανίστηκαν εντός των προηγούμενων 2 εβδομάδων), που κυμαίνονταν από -0,33 έως -0,21 SD για σοβαρή κόπωση, πυρετό, ζάλη, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα, κακή μνήμη, πόνο στο στήθος, απώλεια όρεξης και εναλλαγές διάθεσης (Εικ. S3B και Πίνακας S17B).

ΣΧΉΜΑ 4



Συσχετίσεις Υποκειμενικών και Αντικειμενικά Μετρούμενων Γνωστικών Ελλειμμάτων.

ΑΝΑΛΎΣΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΊΑΣ

Σε αναλύσεις που απέκλεισαν συμμετέχοντες που είχαν εμβολιαστεί πριν από το πιο σοβαρό επεισόδιο Covid-19, που ανήκαν στην ομάδα χωρίς Covid-19, που ανέφεραν ή δεν ανέφεραν κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου τις προηγούμενες 2 εβδομάδες ή για τους οποίους το επίπεδο εκπαίδευσης ήταν άγνωστο, παρατηρήσαμε ευρήματα παρόμοια με αυτά των πρωτογενών αναλύσεων παλινδρόμησης. Μια ανάλυση που τοποθέτησε δεδομένα από 6643 συμμετέχοντες με ύποπτη αλλά μη επιβεβαιωμένη Covid-19 σε ξεχωριστή κατηγορία διάρκειας ασθένειας δεν άλλαξε ουσιαστικά τις εκτιμήσεις του μοντέλου. Η προσθήκη μιας συνμεταβλητής για τους συμμετέχοντες που ζήτησαν ιατρική βοήθεια σε μη νοσοκομειακό περιβάλλον έδειξε μικρά γνωστικά ελλείμματα σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν ζήτησαν ιατρική βοήθεια (-0,12 τυπική απόκλιση).

Μεταξύ των συμμετεχόντων που δεν ολοκλήρωσαν ολόκληρη την αξιολόγηση, η αξιολόγηση της απόδοσής τους μόνο στην πρώτη εργασία (άμεση μνήμη) έδειξε συσχετίσεις που ήταν παρόμοιες με εκείνες της πρωτογενούς ανάλυσης παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων παρουσιάζονται στους Πίνακες S11B, S14C και S18 έως S22.

Συζήτηση

Σε αυτήν τη μεγάλη μελέτη που βασίστηκε στην κοινότητα, διαπιστώσαμε ότι η Covid-19 συσχετίστηκε με μακροπρόθεσμα αντικειμενικά μετρήσιμα γνωστικά ελλείμματα. Η διαφορά περίπου -0,2 τυπικής απόκλισης (SD) στη συνολική γνωστική βαθμολογία στις ομάδες συμμετεχόντων που είχαν υποχωρήσει τα συμπτώματα, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19, ταξινομείται ως «μικρή» σύμφωνα με τα μεγέθη φαινομένων του Cohen [24.] Αυτό το έλλειμμα θα ισοδυναμούσε με διαφορά -3 μονάδων σε μια τυπική κλίμακα IQ, στην οποία 1 τυπική απόκλιση ισούται με 15 μονάδες. Οι συμμετέχοντες με επιμένουσα συμπτώματα που δεν είχαν επιλυθεί είχαν μεγαλύτερη μέση διαφορά περίπου -0,4 τυπικής απόκλισης. Αυτή η προς τα κάτω μετατόπιση ήταν πιο εμφανής στο άκρο κατανομής, [25] με πιθανότητα εκτέλεσης εργασιών κάτω από το σημείο αποκοπής για μέτρια βλάβη (-2 τυπική απόκλιση) που ήταν 2,4 φορές υψηλότερη μεταξύ αυτών των συμμετεχόντων από ό,τι στην ομάδα χωρίς Covid-19. Η εισαγωγή στη ΜΕΘ συσχετίστηκε με μεγαλύτερες γνωστικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα χωρίς Covid-19 (-0,63 τυπική απόκλιση, που ισοδυναμεί με διαφορά -9 μονάδων IQ), με την πιθανότητα βαθμολογίας κάτω από -2 τυπική απόκλιση να είναι 3,6 φορές υψηλότερη από αυτήν στην ομάδα χωρίς Covid-19. Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με προηγούμενα ευρήματα μεσαίας έως μεγάλης κλίμακας γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδα εντατικής θεραπείας. [2,26,27]

Πολλαπλά ευρήματα έδειξαν ότι η συσχέτιση μεταξύ της Covid-19 και των γνωστικών ελλειμμάτων μειώθηκε καθώς η πανδημία εξελισσόταν. Διαπιστώσαμε μικρότερα γνωστικά ελλείμματα μεταξύ των συμμετεχόντων που είχαν μολυνθεί κατά τη διάρκεια πρόσφατων περιόδων παραλλαγής σε σχέση με εκείνους που είχαν μολυνθεί με τον αρχικό ιό ή την παραλλαγή άλφα. Διαπιστώσαμε επίσης ένα μικρό γνωστικό πλεονέκτημα μεταξύ των συμμετεχόντων που είχαν λάβει δύο ή περισσότερα εμβόλια και μια ελάχιστη επίδραση επαναλαμβανόμενων επεισοδίων Covid-19. Επιπλέον, τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρήθηκαν σε συμμετέχοντες που είχαν μολυνθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας, όταν ο αρχικός ιός ήταν κυρίαρχος, συνέπεσαν με την κορύφωση της πίεσης στις υπηρεσίες υγείας και την έλλειψη αποδεδειγμένα αποτελεσματικών θεραπειών εκείνη την εποχή, και η πιθανότητα νοσηλείας λόγω Covid-19 έχει μειωθεί προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. [28] Το εύρημα ότι οι συμμετέχοντες με επιλυμένα επίμονα συμπτώματα είχαν συνολικά γνωστικά ελλείμματα που ήταν παρόμοια με εκείνα με συμπτώματα μικρότερης διάρκειας υποδηλώνει ότι τα άτομα με επιλυμένα επίμονα συμπτώματα μπορεί να έχουν κάποια γνωστική βελτίωση μόλις υποχωρήσουν τα συμπτώματα. [20]

Η αξιολόγησή μας περιελάμβανε εργασίες που σχεδιάστηκαν για να μετρήσουν διακριτές πτυχές της γνωστικής απόδοσης που σχετίζονται με διαφορετικά συστήματα του εγκεφάλου.17 Οι εργασίες μνήμης, συλλογισμού και εκτελεστικής λειτουργίας (δηλαδή, σχεδιασμού) ήταν από τις πιο ευαίσθητες στις γνωστικές διαφορές που σχετίζονται με την Covid-19.9,10,26 Διαπιστώσαμε ότι η απόδοση σε αυτές τις εργασίες διέφερε ανάλογα με τη διάρκεια της ασθένειας και τη νοσηλεία. Οι βαθμολογίες σε αυτές τις εργασίες συσχετίστηκαν επίσης (αν και ασθενώς) με πρόσφατη κακή μνήμη ή θόλωση εγκεφάλου μεταξύ των συμμετεχόντων με επιλυμένα συμπτώματα και εκείνων με επιλυμένα συμπτώματα, αλλά όχι στην ομάδα χωρίς Covid-19 - ένα εύρημα που υπογραμμίζει το γεγονός ότι, αν και τέτοια συμπτώματα είναι ανακριβή, μπορούν να αντανακλούν αντικειμενικά μετρήσιμα ελλείμματα. Η κακή απόδοση μνήμης χαρακτηρίστηκε από ισοδύναμα μειωμένη ακρίβεια στην άμεση και καθυστερημένη αναγνώριση παρά από επιταχυνόμενη λήθη - μια παρατήρηση που υποδεικνύει μηχανισμούς του μέσου κροταφικού λοβού, όπως η νευρογένεση του ιππόκαμπου, [29,30] και λειτουργικές αλληλεπιδράσεις με τα μετωποβρεγματικά συστήματα προσοχής. [31] Αυξημένη φλεγμονή στον έσω κροταφικό λοβό, [32,33] επιταχυνόμενη ατροφία λειτουργικά συνδεδεμένων περιοχών του εγκεφάλου, [30,34] και διαταραγμένη λειτουργική δυναμική έχουν αναφερθεί μετά την Covid-19. [35,36]

Παρόλο που προηγούμενες, συχνά ανεπαρκείς, μελέτες έχουν προσφέρει αντιφατικά στοιχεία για συσχετίσεις μεταξύ ψυχικής υγείας και γνωστικών ελλειμμάτων μετά την Covid-19, [5,37,38] η μελέτη μας είχε τη δυνατότητα να ανιχνεύσει μικρές συσχετίσεις με υψηλή αυτοπεποίθηση. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν συσχετίσεις γνωστικών ελλειμμάτων με εναλλαγές διάθεσης και κόπωση, αλλά και με μια ποικιλία άλλων συμπτωμάτων. Επομένως, είναι πιθανό ότι πολλαπλοί υποκείμενοι παράγοντες συμβάλλουν στα γνωστικά ελλείμματα μετά την Covid-19. Αυτή η ετερογένεια αποδεικνύεται από το διακριτό προφίλ διασταυρούμενων εργασιών των βλαβών σε συμμετέχοντες που είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν επίσης γνωστικές συνέπειες που έχουν συσχετιστεί με την εντατική θεραπεία. [39]

Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 κατά την περίοδο κατά την οποία η παραλλαγή δέλτα ήταν κυρίαρχη συσχετίστηκε με καλύτερη γνωστική απόδοση από τη μόλυνση κατά τις περιόδους κατά τις οποίες ο αρχικός ιός ή η παραλλαγή άλφα ήταν κυρίαρχη, ένα εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με ορισμένα προηγούμενα ευρήματα (π.χ., από κλινικές που φροντίζουν άτομα με «μακράς διάρκειας Covid-19» [που ονομάζεται επίσης «μακράς διάρκειας Covid» ή «σύνδρομο μετά την Covid», που περιλαμβάνει διάφορους αστερισμούς συμπτωμάτων μετά την οξεία φάση της Covid-19]). [40] Αξίζει να σημειωθεί ότι η παραλλαγή δέλτα εμφανίστηκε σε έναν πληθυσμό με υψηλό βαθμό εμβολιασμού. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες στη μελέτη μας στρατολογήθηκαν μέσω τυχαίας δειγματοληψίας με βάση την κοινότητα, η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη συμπερίληψη ατόμων με περισσότερες ασυμπτωματικές και ηπιότερες περιπτώσεις από ό,τι θα συνέβαινε σε μελέτες που βασίζονται σε νοσοκομεία ή κλινικές, αλλά η οποία επίσης απέκλεισε άτομα με τις πιο σοβαρές περιπτώσεις (π.χ., εκείνους που πέθαναν).

Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της εξάρτησης από υποκειμενική αναφορά για τον εντοπισμό ατόμων με επίμονα συμπτώματα. Η σχέση των αποτελεσμάτων μας με τη βιβλιογραφία σχετικά με τη μακροχρόνια Covid είναι περίπλοκη λόγω της έλλειψης καθιερωμένων, καθοριστικών κριτηρίων για τα σύνδρομα μετά την Covid-19. Κατά συνέπεια, εστιάσαμε σε συμπτώματα που είχαν επιμείνει για τουλάχιστον 12 εβδομάδες και δεν βασιστήκαμε σε μια διάγνωση μακροχρόνιας Covid, η οποία μπορεί να απαιτεί κλινική αξιολόγηση. Ελλείψει γνωστικών δεδομένων αναφοράς πριν από τη μόλυνση, δεν μπορέσαμε να αξιολογήσουμε τη γνωστική αλλαγή και ο παρατηρησιακός χαρακτήρας των δεδομένων σημαίνει ότι δεν μπορέσαμε να συμπεράνουμε την αιτιότητα.

Ο υπολογισμός μας για τη συνολική γνωστική βαθμολογία περιελάμβανε την προσαρμογή των ακατέργαστων βαθμολογιών απόδοσης για δημογραφικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένες προϋπάρχουσες παθήσεις (ως ξεχωριστές μεταβλητές). Δεδομένης της παρατηρησιακής φύσης των δεδομένων, είναι πιθανό να παρέμεινε κάποια υπολειμματική σύγχυση. Κατά συνέπεια, εκτός από τις τυπικές αναλύσεις παλινδρόμησης, εφαρμόσαμε την αντιστοίχιση βαθμολογίας προδιάθεσης [23] ως εναλλακτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της σύγχυσης. Σε αναλύσεις που αντιστοίχισαν στενά επιλεγμένους συμμετέχοντες με βάση πιθανώς συγχυτικές μεταβλητές, βρήκαμε ένα εξαιρετικά συνεπές μοτίβο αποτελεσμάτων.

Οποιαδήποτε μελέτη που απαιτεί ενεργή συμμετοχή των συμμετεχόντων έχει κάποιο βαθμό προκατάληψης αυτοεπιλογής των συμμετεχόντων. Όσον αφορά τη μελέτη μας, τα άτομα με τη σοβαρότερη αναπηρία μπορεί να μην ήταν σε θέση ή πρόθυμα να υποβληθούν σε γνωστική αξιολόγηση. Επιπλέον, ορισμένες ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών και των λευκών, υπερεκπροσωπούνταν ελαφρώς στο δείγμα της μελέτης μας σε σύγκριση με τον βασικό πληθυσμό, ενώ τα νεότερα άτομα και εκείνα από περιοχές με μεγαλύτερα επίπεδα πολλαπλών στερήσεων υποεκπροσωπούνταν. Ωστόσο, το μέγεθος του δείγματος στη μελέτη μας σήμαινε ότι όλοι οι τομείς της κοινωνίας εκπροσωπούνταν και συνέβαλαν με σημαντικά δεδομένα στα ευρήματα.

Σε αυτήν την παρατηρητική μελέτη, βρήκαμε αντικειμενικά μετρήσιμα γνωστικά ελλείμματα που μπορεί να επιμένουν για ένα έτος ή περισσότερο μετά την Covid-19. Διαπιστώσαμε επίσης ότι οι συμμετέχοντες με υποχωρημένα επίμονα συμπτώματα είχαν μικρά ελλείμματα στις γνωστικές βαθμολογίες, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς Covid-19, τα οποία ήταν παρόμοια με εκείνα των συμμετεχόντων με μικρότερης διάρκειας ασθένεια. Οι πρώιμες περίοδοι της πανδημίας, η μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας και η νοσηλεία είχαν τις ισχυρότερες συσχετίσεις με τα παγκόσμια γνωστικά ελλείμματα. Οι επιπτώσεις της μακροπρόθεσμης επιμονής των γνωστικών ελλειμμάτων και η κλινική τους σημασία παραμένουν ασαφείς και δικαιολογούν συνεχή παρακολούθηση.