

# NEUROLOŠKO OČITOVANJE SINDROMA POST-COVID-19

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, VIŠNJA SUPANC<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1,3</sup>,  
LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za neurologiju Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska, <sup>3</sup>Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Krajem 2019. otkrivena je nova bolest nazvana COVID-19. Bolest je uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2. Ubrzo je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemiju. Osim dišnih simptoma uočeno je da se bolest može očitovati i neurološkom simptomatologijom te da se tijekom i nakon liječenja COVID-19 mogu javiti neurološke komplikacije. Nakon preboljenja COVID-19, neovisno o težini kliničke slike, dio bolesnika žali se na zaostale neurološke simptome. U tim slučajevima govorimo o post-COVID-19 sindromu. Za simptome koji se javljaju tjednima ili mjesecima nakon COVID-19 simptoma u literaturi su korišteni različiti termini kao što su npr. od "dugi-COVID", "post-COVID sindrom", "posljedice SARS-CoV-2 infekcije". Simptomi podrazumijevaju različita očitovanja organskih sustava koji se jave i/ili traju dulje od 4 tjedna. **Cilj:** Napraviti pregled trenutnih znanstvenih činjenica povezano sa sindromom post-COVID-19. **Metode:** Pretražili smo bazu podataka MEDLINE s ključnim riječima: post-COVID-19, neurološka očitovanja i dugi COVID-19 u vremenu od 2020. godine. **Rezultati:** Prema podatcima koje smo prikupili postoje četiri stadija COVID-19. Akutni COVID-19 podrazumijeva simptome i znakove bolesti koji traju do 4 tjedna. Produljeni simptomatski COVID-19 podrazumijeva simptome i znakove koji traju od 4 do 12 tjedana. Post-COVID-19 sindrom podrazumijeva simptome i znakove koji se jave nakon akutne bolesti te traju dulje od 12 tjedana, a nisu objašnjeni drugom dijagnozom. Sindrom post-COVID-19 podrazumijeva znakove i simptome koji se pojavljuju tijekom ili nakon COVID-19 te traju dulje od 12 tjedana, a nisu objašnjeni drugom dijagnozom. Simptomi se mogu preklapati i varirati u intenzitetu. Dugi COVID podrazumijeva COVID-19 i sindrom post-COVID-19. Što se neuroloških post-COVID-19 očitovanja tiče, kod bolesnika su najčešće prisutni slabost i umor, mialgija, smetnje raspoloženja i smetnje spavanja. Također, u literaturi se navode i trajna glavobolja, smetnje koncentracije koje su nazvane moždanom maglom (od engl. brain fog), parestezije, poremećaj ili gubitak okusa, poremećaj ili gubitak mirisa te smetnje autonomnog živčanog sustava. Postoji nekoliko pretpostavljenih načina kojima virus dođe do središnjeg živčanog sustava: njušni, dišni i probavni. Središnji živčani sustav može biti oštećen izravno i neizravno. Moždana magla i smetnje pamćenja objašnjeni su središnjom i respiratornom hipoksijom te proupalnim odgovorom organizma. U slučaju sumnje na sindrom post-COVID-19 pri postavljanju dijagnoze uvijek treba uzeti u obzir i ostale moguće dijagnoze. U mnogim slučajevima potrebno je učiniti magnetsku rezonanciju (MR) mozga i vratne kralježnice. Ponekad je potrebno u dijagnosticiranje bolesti uključiti i ostale specijaliste. **Zaključak:** Sindrom post-COVID-19 može se očitovati nizom neuroloških poremećaja kao što su kognitivni simptomi, nesanica i promjene raspoloženja, disautonomija, smetnje mirisa i okusa, sindrom postintenzivne skrbi.

**Ključne riječi:** post-COVID-19, neurološko očitovanje, simptomi, patofiziologija, dijagnoza, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
KBC Sestre milosrdnice  
Vinogradska cesta 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

## UVOD

Krajem 2019. otkrivena je nova bolest nazvana COVID-19 (od engl. *Corona Virus Disease-2019*). Bolest je uzrokovana infekcijom teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusa 2 (od engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), a s

obzirom na brzo širenje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ubrzo ju je proglasila pandemijom. Klinička slika bolesti uključuje uglavnom respiratorne simptome, ali moguća su i očitovanja drugih organskih sustava. Između ostalog, bolest se može očitovati neurološkom simptomatologijom, a tijekom i nakon liječenja

COVID-19 mogu se javiti i neurološke komplikacije. Također, jedan dio bolesnika ima zaostale neurološke simptome tjednima i mjesecima nakon preboljenja COVID-19. Navedeni zaostali simptomi ne ovise o težini kliničke slike COVID-19 ili o mogućoj prethodnoj hospitalizaciji zbog liječenja. U navedenim slučajevima govorimo o sindromu post-COVID-19 (1). U ovom preglednom radu razjasnit ćemo definiciju i različita očitovanja sindroma post-COVID-19.

## DEFINICIJA SINDROMA POST-COVID-19

Za različita očitovanja koja se javljaju tjednima ili mjesecima nakon simptoma COVID-19 u literaturi su korišteni različiti termini kao što su npr. "long-COVID", "post-COVID syndrome", "posljedice SARS-CoV-2 infekcije". Simptomi podrazumijevaju različita očitovanja koja se jave i/ili traju dulje od 4 tjedna. Jedno retrospektivno istraživanje na uzorku od 273 618 bolesnika proučavalo je učestalost simptoma post-COVID-19 nakon 90 i 180 dana nakon preboljenja bolesti. Simptomi su redom uključivali: smetnje disanja, opću slabost/umor, bolove u prsima, glavobolju, difuzne bolove u tijelu, probavne smetnje, bolove u mišićima, smetnje kognicije i anksioznost/depresiju.

Prema smjernicama NICE (od engl. *National Institute for health and care Excellence*) za simptome koji traju duže od 12 tjedana nakon COVID-19 predložen je termin sindrom post-COVID-19 (3,4).

Navedene smjernice NICE obuhvaćaju pregled simptomatologije COVID-19:

- Akutni COVID-19 podrazumijeva simptome i znakove bolesti u trajanju do 4 tjedna.
- Produljeni simptomatski COVID-19 podrazumijeva simptome i znakove bolesti koji se javljaju i traju u vremenu 4 do 12 tjedana.
- Sindrom post-COVID-19 podrazumijeva simptome i znakove koji se pojavljuju tijekom ili nakon bolesti te traju dulje od 12 tjedana, a nisu objašnjivi nekom drugom dijagnozom. Navedeni simptomi bolesti mogu varirati i preklapati se te mogu uključivati različite organske sustave: srčano-krvožilni, dišni, probavni, živčani, mišićno-koštani, endokrinološki, urološki, kožni, otorinolaringološki, hematološki i psihijatrijski. Također, simptomi mogu biti praćeni općim simptomima upale kao što su generalizirana bol, umor i/ili trajna vrućica. Sama dijagnoza sindroma post-COVID-19 može se razmotriti i prije 12 tjedana je u tijeku obrada moguće druge dijagnoze
- Dugi COVID-19 obuhvaća simptome koji se javljaju nakon preboljenja COVID-19 te samim time podrazumijeva termin produljeni simptomatski COVID-19 i post-COVID-19 (4,5) (tablica 1).

Tablica 1. Predloženi kriteriji za postavljanje dijagnoze sindroma post-COVID-19

Kriteriji
• Znakovi i simptomi koji se razvijaju tijekom ili nakon infekcije COVID-19, ali se mogu pojaviti i nakon 12 tjedana
• Česta pojava preklapajućih simptoma koji mogu s vremenom varirati
• Pojava simptoma različitih organskih sustava: kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, živčani, muskuloskeletni, endokrinološki, urološki, kožni, otorinolaringološki, hematološki i psihijatrijski
• Pojava općih simptoma kao što su generalizirana bol, umor i/ili trajna vrućica
• Za postavljanje dijagnoze nije nužno u povijesti bolesti imati COVID-19 potvrđen PCR testom.
• Dijagnoza se može razmotriti i prije 12 tjedana, dok se još razmatra druga moguća dijagnoza

Preuzeto i modificirano prema: Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72(11): 384-396.

Nakon pojave pandemije jedan dio bolesnika se žalio na trajne neurološke simptome post-COVID-19. Prema jednom istraživanju bolesnici su se najviše žalili na kroničnu slabost i umor, mialgiju, simptome depresije i smetnje spavanja. Ostali simptomi uključivali su glavobolje slične migrenama koje često nisu povoljno odgovarale na uobičajene analgetike. Također, 38 % bolesnika žalilo se na trajne glavobolje nakon 6 mjeseci. 1/10 bolesnika imala je smetnje okusa i mirisa nakon 6 mjeseci. Dio bolesnika žalio se na varirajuće kognitivne smetnje, tzv. moždana magla (od engl. "brain fog") (6,7). Prema najnovijim podacima bolesnici s blažim simptomima COVID-19, koji nisu bili hospitalizirani zbog upale pluća ili hipoksije također su se žalili na neurološke simptome iz čega se može zaključiti da se neurološka post-COVID-19 očitovanja mogu javiti i nakon preboljenja blažeg COVID-19 (6). U drugom se istraživanju od 180 bolesnika više od 50 % žalilo se na jedan trajni simptom u trajanju od 125 dana. Najčešće se radilo o umoru i gubitku mirisa (24 %) (3,8). U još jednom istraživanju od 100 bolesnika, koji nisu bili hospitalizirani zbog COVID-19, od simptoma su najčešće nakon 6 tjedana zaostajali tzv. moždana magla (81 %), glavobolja (68 %), osjećaj utrnulosti (60 %), gubitak okusa (59 %), gubitak mirisa (55 %) i bolovi u mišićima (55 %) (6,9).

Unatoč navedenim primjerima teško je navesti točnu incidenciju i prevalenciju neuroloških očitovanja post-COVID-19. Razlozi za to su teškoće pri samim prospektivnim i retrospektivnim istraživanjima. Naime, ponekad je teško procijeniti radi li se samo o izoliranom simptomu ili skupini simptoma te radi li se o stvarnom simptomu ili samo o subjektivnom osjećaju pacijenta. Također, teško je procijeniti kognitivnu disfunkciju određenom mjernom ljestvicom te ustanoviti simptome putem telefonskih posjeta (5). U tablici 2 sažeta je predložena klasifikacija neuroloških simptoma post-COVID-19 (tablica 2).

Tablica 2. Predložena klasifikacija neuroloških simptoma sindroma post-COVID-19

Neurološke dijagnoze i simptomi	
<b>1. Glavobolja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenzijska glavobolja</li> <li>• Kronična dnevna glavobolja</li> </ul>	<b>5. Poremećaji spavanja/nesanica</b>
<b>2. Moždani živci</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gubitak mirisa/poremećaj mirisa                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poremećaj okusa                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Šum u uhu</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Gubitak sluha/djelomični gubitak sluha                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vrtoglavica</li> <li>• Smetnje ravnoteže</li> <li>• Poremećaj fonacije</li> </ul> </li> </ul>	<b>6. Poremećaji autonomnog živčanog sustava</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poremećaji termoregulacije</li> <li>• Ortostatske smetnje</li> <li>• Smetnje tijekom vježbanja</li> <li>• Sindrom posturalne ortostatske tahikardije                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostalo</li> </ul> </li> </ul>
<b>3. Mišićnoskeletni sustav</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mialgija</li> <li>• Slabost mišića</li> <li>• Kronični umor</li> <li>• Poremećaji pokreta</li> <li>• Parestezije ekstremiteta</li> <li>• Bol (lumbalni dio leđa, kosti i zglobovi, generalizirana bol)</li> </ul>	<b>7. Kognitivne smetnje i moždana magla</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smetnje pamćenja</li> <li>• Smetnje pažnje</li> <li>• Smetnje koncentracije</li> <li>• Smetnje donošenja odluka</li> <li>• Sporije vrijeme reagiranja                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jezične smetnje</li> </ul> </li> </ul>
<b>4. Poremećaji pokreta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor ekstremiteta</li> <li>• Smetnje koordinacije</li> </ul>	<b>8. Psihološke i psihijatrijske smetnje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anksioznost</li> <li>• Depresija</li> <li>• Posttraumatski stresni poremećaj                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostalo</li> </ul> </li> </ul>

Preuzeto i modificirano prema: Carod-Artal FJ, García-Monco JC. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol 2021; 72(11): 384-396.

## NEUROPATHOGENEZA SARS-COV-2 INFEKCIJE

Smatra se da SARS-CoV-2 može doći do središnjeg živčanog sustava (SŽS) na nekoliko načina. Virus se veže za receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) što mu omogućava ulazak u stanice. U SŽS receptor ACE2 je prisutan u krvnim žilama mozga te njušnom epitelu. S obzirom na navedeno, smatra se da virus može doći do mozga ovim putovima:

- Njušni put. Virus se veže za završetke aksona u olfaktornom području te se širi prema moždanoj kori (10)
- Hematogeni put. Otpuštanjem proupalnih citokina dolazi do oštećenja krvno-moždane barijere što dopušta virusu da dođe do mozga. Jedna od teorija je ta da virus može doći do mozga i putem pleksusa horioideusa smještenim u moždanim komorama. Periciti – stanice koje povezuju endotel s astroglijom - mogu biti mjesta replikacije virusa odakle se virus može širiti u astrocite i ostale stanice parenhima mozga (11)
- Probavni put. S obzirom na to da su receptori ACE nađeni u enterocitima, smatra se da se virus putem njih širi do vagusa i retrogradnim transportom do moždanog debla (12).

Mehanizmi neuropatogeneze COVID-19 uključuju izravna oštećenja virusa i oštećenja nastala zbog sistemskog odgovora organizma na upalu, upalu središnjeg živčanog sustava, mikrožilne tromboze i posljedično propadanje moždanog tkiva. U istraživanjima se nakon biopsije pokazalo da SARS-CoV-2 uzrokuje promjene u krvnim žilama i moždanom tkivu čime utječe na stanje krvno-moždane barijere i cerebrospinalni likvor te uzrokuje upalu neurona, gliju i krvnih žila mozga. Tijekom COVID-19 dolazi do aktivacije makrofaga, neutrofila i aktivacije komplementa što dovodi do sklonosti prokoagulaciji i posljedičnom pretpostavljenom većem riziku od moždanog udara. Također, dolazi do "citokinske oluje", tj. jakog imunološkog odgovora i lučenja proupalnih citokina. Jedan od najznačajnijih je IL-6 (interleukin 6) za koji se smatra da je i prediktor za klinički lošiju prognozu. Lučenjem proupalnih citokina dolazi do dodatnog oštećenja krvno-moždane barijere i aktivacije mikroglije te daljnjeg lučenja dodatnih proupalnih citokina i samim time napredovanja proupalnog procesa u krug (13).

Mehanizmi neuropsiholoških i kognitivnih posljedica uključuju imunološki odgovor organizma na SARS-CoV-2, stres prije i tijekom infekcije te mogući virusni učinak na središnji živčani sustav. Na početku se smatralo da kognitivne smetnje mogu biti posljedica neuroinvazivnosti SARS-CoV-2, no za sada su slučajevi encefalitisa rijetki. U jednom istraživanju od 35 bolesnika s trajnim neurološkim simptomima nakon COVID-19 u usporedbi sa 44 zdrave osobe putem pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazan je smanjeni metabolizam fluorodeoksiglukoze (FDG) u moždanoj kori. Bolesnici s trajnim simptomima pokazali su smanjeni metabolizam u području sulkusa orbitalisa i rektusa te u području olfaktornog sulkusa, girusa cingularisa, temporalnom režnju, amigdali, hipokampusu, ponsu, moždanom deblu i malom mozgu (14). Između ostalog girus cingularis odgovoran je za emocije, pamćenje i donošenje odluka, a smanjen metabolizam FDG-a u njegovom području mogao bi biti uzrok nastanka moždane magle (5,15). Još jedan od neizravnih mehanizama oštećenja je hipoksija do koje dolazi zbog respiratornog zatajenja. Tijekom hipoksije najranjivije su moždane strukture hipokampus (koji je odgovoran za pamćenje) i mali mozak.

Što se tiče umora, smatra se da do njega dovodi nekoliko mehanizama. Umor može biti uzrokovan psihološkim čimbenicima (anksioznost, depresija, poremećaji spavanja), središnjim (poremećaji prijenosa neurotransmitera, upalni odgovor), perifernim čimbenicima (promjenama strukture mišića) (16).

Smatra se da SARS-CoV-2 može dovesti i do oštećenja autonomnog živčanog sustava. Najčešći simptomi vezani uz sindrom post-COVID-19 i autonomni živčani

sustav uključuju palpitacije, probavne smetnje, ortostatsku hipotenziju te sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS). Smatra se da virus na ranije navedene načine dolazi u područje moždanog debla tzv. areje postreme gdje se nalaze središta za regulaciju disanja i krvožilnog sustava. Drugi mehanizam kojim može doći do oštećenja je taj da se u proupalnom stanju organizma luče citokini koji djeluju i na povećanje aktivnosti simpatičkog živčanog sustava (17,18). Međutim, i teorije nastanka umora i autonomne disfunkcije zahtijevaju još detaljnija ispitivanja i dokaze.

### POČETNI ALGORITAM POSTUPANJA KOD SINDROMA POST-COVID-19 NEUROLOŠKIM OČITOVANJIMA

Pri početnoj evaluaciji sindroma post-COVID-19 uvijek treba usporedno razmišljati i o diferencijalnoj dijagnostici stanja koja se mogu očitovati s glavnim vodećim simptomom. U složenijim slučajevima preporuča se multidisciplinarni pristup različitih specijalista ovisno o simptomima bolesnika.

U daljnjem tekstu bit će iznešeni početni algoritmi postupanja kod neuroloških očitovanja post-COVID-19 (tablica 3).

Tablica 3. Početni algoritam postupanja kod sindroma post-COVID-19 s neurološkim očitovanjem

<b>Kognitivne smetnje</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• KKS, vitamin B12, vitamin D3, TSH</li><li>• Teži oblici: HIV, RPR, vrijednosti folne kiseline i tiamina, neurofiziološko testiranje</li><li>• Neuroslikovne pretrage (MR mozga i/ili kralježnice)</li></ul>
<b>Disautonomija</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• KKS, elektroliti, metabolički parametri, TSH</li></ul>
<b>Nesanica i smetnje raspoloženja</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• KKS, TSH, status željeza</li><li>• obrada za opstruktivnu apneju kod spavanja</li></ul>
<b>Anosmia/hiposmija</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Potrebno isključiti ostale respiratorne bolesti i alergije</li></ul>

KKS - kompletna krvna slika; TSH - tireoidni stimulirajući hormon; HIV - virus humane imunodeficijencije; RPR - rapid plasma reaginin; MR - magnetska rezonancija

Preuzeto i modificirano prema: Vance H, Maslach A, Stoneman E, Harnes K, Ransom A, Seagly K, Furst W. Addressing Post-COVID Symptoms: A Guide for Primary Care Physicians. J Am Board Fam Med 2021; 34 (6): 1229-1242.

#### Kognitivni simptomi

Što se kognitivnih smetnji tiče bolesnici se mogu žaliti na kognitivne promjene kao što su npr. moždana magla, smanjenje koncentracije ili smetnje pamćenja. Početna dijagnostika uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS), vitamin B12, vitamin D3, tireoidni stimulirajući hormon (TSH). U slučaju da su kod bolesnika pri-

sutne srednje teške do teške kognitivne smetnje od laboratorijskih pretraga potrebno je učiniti: test na virus humane imunodeficijencije (HIV), brzi test na plazmatski reagin (RPR, od engl. *rapid plasma reaginin*), vrijednosti folne kiseline i tiamina, neurofiziološko testiranje. Neuroslikovne pretrage, magnetska rezonancija (MR) mozga i/ili kralježnice potrebno je učiniti u slučaju kada je kod bolesnika bio prisutan srednje teški do teški oblik COVID-19, ako su bolesnici stariji od 50 godina ili ako imaju izolirani neurološki deficit. Važno je napomenuti da bi nalaz MR mozga/kralježnice mogao biti nejasan i nespecifičan, pogotovo ako u bolesnika postoje srčano-krvožilni čimbenici rizika.

#### Nesanica i promjene raspoloženja

Promjene raspoloženja i nesanica su relativno česte nakon preboljenja COVID-19. Istraživanja su pokazala da su bolesnici liječeni na intenzivnoj njezi skloni depresiji, anksioznosti i postraumatskom odgovoru. Iako su teže psihološke i psihičke posljedice prisutne nakon bolesnika koji su preboljeli teži oblik COVID-19, one se mogu javiti i nakon preboljenja blažih oblika. Smetnje prilagodbe mogu izazvati anksioznost koja posljedično može dovesti do smetnji spavanja i umora te tako u krug dolazi do poremećaja raspoloženja. Za početak se preporuča psihoterapijski pristup (npr. kognitivno bihevioralna terapija). Početna laboratorijska obrada bi trebala uključivati KKS, TSH, status željeza, obradu za opstruktivnu apneju u snu. U slučaju potrebe za lijekovima, kod nesanice se preporuča melatonin, a u slučaju potrebe za antidepresivima preporučuju se mirtazapin, gabapentin ili amitriptilin. Ovi antidepresivi se mogu propisati bolesnicima koji se žale na parestezije i učestale glavobolje.

#### Disautonomija

Disautonomija, nespecifične vertiginozne tegobe ili palpitacije mogu se javiti kod dijela bolesnika koji se oporavljaju od COVID-19, a njihova učestalost je za sada nepoznata. Početna obrada uključuje KKS, metaboličke parametre, TSH. Potrebno je fizikalnim pregledom i mjerenjem krvnog tlaka odrediti ima li bolesnik ortostatsku hipotenziju te dalje odrediti potrebu za tilt-up table testom. Liječenje bi se trebalo temeljiti na dovoljnom unosu vode, povećanju unosa soli i po potrebi nošenja kompresivnih čarapa. U slučaju POST mogu se primijeniti midodrin, fludrokortizon ili beta blokatori. Ako simptomi potraju, potreban je pregled kardiologa i/ili multidisciplinarnog tima.

#### Smetnje mirisa i okusa

Smetnje mirisa obično se spontano oporave unutar 7 do 10 dana. Uvijek se treba voditi mislju da smetnje mirisa mogu uzrokovati i druge respiratorne bolesti te

alergije zbog čega ih je pri evaluaciji potrebno isključiti. Kod većine bolesnika unutar 2 mjeseca dođe do oporavka smetnji mirisa, a ako smetnje traju dulje, potrebno je u liječenje uključiti specijalista ORL (3,19).

### Sindrom postintenzivne skrbi

Osim ranije navedenih pojmova, u literaturi se opisuje tzv. sindrom postintenzivne skrbi (PICS, engl. *post-intensive care syndrome*) koji uključuje simptome generalizirane slabosti, smetnje pamćenja i koncentracije, depresiju, anksioznost i postraumatski stresni poremećaj. PICS je bio poznat i prije COVID-19, ali njegova točna incidencija je nepoznata. Smatra se da kod bolesnika sa sindromom post-COVID-19 iznosi oko 60 % vezano za kognitivne i psihološke simptome te 25 do 60 % vezano za neuromišićne smetnje. Također, smatra se da PICS može trajati više godina te samim time otežavati povratak svakodnevnici (5,20).

Bolesnici koji prebole sindrom akutnog respiratornog distresa i teže oblike COVID-19 kasnije mogu razviti simptome kronične boli. Također, smatra se da do postraumatskog stresnog poremećaja može doći kod bolesnika liječenih na intenzivnoj njezi, ali i kod obiteljni bolesnika. Navedeno je pripisano dugotrajnoj razdvojenosti i zabrani posjeta tijekom pandemije (5,21).

## ZAKLJUČAK

Sindrom post-COVID-19 je pojam s kojim ćemo se kao znanstvena zajednica u budućnosti sigurno susretati. Saznanja o neuropatogenezi infekcije SARS-CoV-2 te COVID-19 će se sigurno u budućnosti još povećavati. Samim time, mijenjat će se dijagnostički pristup i način liječenja sindroma post-COVID-19. Važno je odmah na početku kod bolesnika uočiti subjektivne tegobe, učiniti dijagnostičku obradu te pokušati prikazati objektivno simptome na koje se bolesnik žali. Također, važno je tijekom utvrđivanja sindroma post-COVID-19 usporedno provoditi i diferencijalnu dijagnostiku kako bi se prepoznala moguća druga dijagnoza.

## L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V, Supanc V, Trkanjec Z i sur. Neurološke manifestacije COVID-19: Preporuke za dijagnostiku i liječenje. *Acta Med Croatica* 2020; 74: 385-98.

2. Taquet M, Dercon Q, Luciano S i sur. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* 2021; 28; 18 (9): 1003773.

3. Elkind MSV, Cucchiara B, Korallnik IJ. COVID-19. [Internet]. UpToDate. Neurologic complications and management of neurologic conditions. c2021-10 [cited 17 Jan 22]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=neurology%20and%20covid-19&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=neurology%20and%20covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

4. National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. c2021-11. [cited 22 Jan 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>

5. Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72(11): 384-96.

6. Graham EL, Clark JR, Orban ZS i sur. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 1073.

7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A i sur. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27 (4): 601-15.

8. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD i sur. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 4058.

9. Huang C, Huang L, Wang Y i sur. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397220.

10. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C i sur. Olfactory trans-mucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021; 24 (2): 168-75.

11. Deffner F, Scharr M, Klingenstein S i sur. Histological Evidence for the Enteric Nervous System and the Choroid Plexus as Alternative Routes of Neuroinvasion by SARS-CoV2. *Front Neuroanat* 2020; 6; 14: 596439.

12. Awogbindin IO, Ben-Azu B, Olusola BA i sur. Microglial Implications in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19: Lessons From Viral RNA Neurotropism and Possible Relevance to Parkinson's Disease. *Front Cell Neurosci* 2021 15; 15: 670298

13. Oronsky B, Larson C, Hammond TC i sur. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 20: 1-9.

14. Guedj E, Campion JY, Dudouet P i sur. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021: 1-11.

15. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, i sur. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2021 Nov; 20 (11): 102947.

16. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR i sur. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci* 2020; 10 (12): 1012.

17. Watari M, Nakane S, Mukaino A i sur. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5 (4): 486-92.

18. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP i sur. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. Clin Auton Res 2021; 31 (3):385-94.

19. Vance H, Maslach A, Stoneman E i sur. Addressing Post-COVID Symptoms: A Guide for Primary Care Physicians. J Am Board Fam Med 2021; 34 (6): 1229-42.

20. Crispo A, Bimonte S, Porciello G i sur. Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. Infect Agent Cancer 2021 30; 16(1): 62.

21. Meagher T. Long COVID - An Early Perspective. J In-sur Med 2021;49 (1): 19-23.

## SUMMARY

### NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF POST-COVID-19 SYNDROME

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, V. SUPANC<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1,3</sup>, L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, <sup>2</sup>School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, <sup>3</sup>Faculty of Kinesiology, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

**Introduction:** At the end of 2019, a new disease named COVID-19 was discovered. The disease is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. A global pandemic was soon declared by the World Health Organization (WHO). The disease mostly presents by respiratory symptoms. It can also be presented by neurological symptoms and neurological complications may occur during and after treatment of COVID-19. Regardless of COVID-19 symptoms, some patients complain of persistent symptoms. In such cases, we talk of so-called post-COVID-19 syndrome. Various terms have been used in the literature for the spectrum of symptoms that occur weeks or months after COVID-19 symptoms, such as "long-COVID", "post-COVID syndrome", "consequences of SARS-CoV-2 infection". Symptoms include various manifestations of organ systems that occur and/or last longer than 4 weeks. **Aim:** Our aim was to analyze scientific papers on the topic of post-COVID-19 syndrome. We also wanted to describe the proposed pathophysiological mechanisms of post-COVID-19 syndrome and highlight the possible diagnostic algorithm. **Methods:** We searched the MEDLINE database using the following key features: „post-COVID-19“, „neurological manifestations“ and „long-COVID-19“ back to the year 2020. **Results:** According to our findings, there are several stages of COVID-19. Acute COVID-19 includes acute disease that lasts for 4 weeks. Ongoing symptomatic COVID-19 includes symptoms that last for 4 to 12 weeks. Post-COVID-19 syndrome involves signs and symptoms that occur during or after COVID-19 infection, last for more than 12 weeks, and cannot be explained by another diagnosis. Symptoms can affect different organ systems and may overlap and fluctuate in intensity. The term „long COVID-19“ describes ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID-19 syndrome. Neurological manifestations of post-COVID-19 syndrome include weakness and fatigue, myalgia, mood disorders, and sleep disturbances. Persistent headaches, impaired concentration ("brain fog"), paresthesias, dysgeusia, hyposmia and disorders of the autonomic nervous system have also been reported in the literature. There are several proposed routes for SARS-CoV-2 to reach the central nervous system: olfactory, hematogenous and gastrointestinal. The central nervous system can be damaged directly and indirectly. "Brain fog" and memory difficulties are explained by central and respiratory hypoxia (especially), as well as proinflammatory body response. In case of post-COVID-19 neurological symptoms, there always have to be a diagnostic approach that considers and searches for alternative diagnosis in the patient context. Basic laboratory workup with possible later extension has to be done. Also, proper neuroimaging methods, mostly brain and/or spine magnetic resonance imaging, should be performed. In some cases, a multidisciplinary approach may be required. **Conclusion:** We have made a review of neurological post-COVID-19 symptoms and their pathophysiological mechanism with the initial care proposed. We would also like to note that there still are numerous data on the topic that will certainly be revealed with time.

**Key words:** post-COVID-19, neurological manifestations, symptoms, pathophysiology, diagnosis, treatment