



Izvorni rad | Original article

Dijagnostika post-COVID-19 vestibularnih poremećaja: retrospektivna kohortna studija

Diagnostics of Post-COVID-19 vestibular disorders: retrospective cohort study

Siniša Maslovara^{1,2✉}, Ivan Kristić², Silva Butković Soldo^{3,4}, Olivera Čejčić², Tena Velki⁵

¹Fakultet za dentalnu medicinu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

²ORL poliklinika Nacionalne memorijalne bolnice „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar

³Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

⁴Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek

⁵Odsjek za društvene znanosti Fakulteta za odgojne i obrazovne znanosti Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori

POST-COVID-19 SINDROM;
VESTIBULARNI POREMEĆAJI – dijagnoza;
DOBROČUDNA PAROKSIZMALNA POLOŽAJNA
VRTOGLAVICA – dijagnoza;
VESTIBULARNI FUNKCIONALNI TESTOVI – metode;
TOPLINSKI TESTOVI – metode;
PREDVORJE LABIRINTA;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

Descriptors

POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME;
VESTIBULAR DISEASES – diagnosis;
BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO
– diagnosis; VESTIBULAR FUNCTION TESTS-
methods;
CALORIC TESTS- methods;
VESTIBULE, LABYRINTH;
RETROSPECTIVE STUDIES

SAŽETAK. *Pozadina i cilj:* Premda je COVID-19 dominantno respiratorna bolest, često je praćen i brojnim neurološkim simptomima. U sklopu sindroma post-COVID-19 bilježimo pojavu različitih simptoma, među njima i vrtoglavice, na koje treba obratiti posebnu pozornost u današnjoj otoneurološkoj dijagnostici, jer post-COVID-19 vrtoglavice čine ne mali udio od 12,66% u ukupnom broju pacijenata oboljelih od poremećaja ravnoteže. *Ispitanici i metode:* U studiji smo obuhvatili 40 pacijenata s vrtoglavicom, razvijenom u sklopu kroničnog sindroma COVID-19, koji su se na pregled javili nakon prosječno oko dva mjeseca od završetka infekcije SARS-CoV-2. Prikazali smo utjecaj bolesti na rezultate laboratorijskih pretraga vestibularnog sustava, među njima na videonistagmografiju (VNG), *video head impulse test* (vHIT) i vestibularne evocirane mišićne potencijale (VEMP). *Rezultati:* Među pacijentima je očekivano bila najveća skupina onih s akutnom jednostranom perifernom vestibulopatijom (AUPVP). Značajan udio činili su pacijenti s benignom paroksizmalnom položajnom vrtoglavicom (BPPV), a zabilježeni su i slučajevi vestibularne migrene i Ménièreove bolesti. Laboratorijska vestibulološka dijagnostika pokazala je značajno veći udio patoloških nalaza u dvotoplinskom testu prema Fitzgerald-Hallpikeu u odnosu na sklop VNG baterije testova, u odnosu na nalaze vHIT i VEMP. *Zaključak:* Pokazalo se da kalorički test prema Fitzgerald-Hallpikeu koji ispituje vestibularnu funkciju u najnižim dijelovima vestibularnoga frekvencijskog spektra najbolje korelira s različitim oblicima akutnih i kroničnih vestibularnih lezija post-COVID-19, u odnosu na vHIT i VEMP pretrage. Ovo upućuje na zaključak da se u dijagnostici post-COVID-19 vrtoglavica možemo osloniti na Fitzgerald-Hallpikeov kalorički test kao na najpouzdaniji izvor podataka o stanju vestibularnog osjetila.

SUMMARY. *Background and Objective:* Although COVID-19 is predominantly a respiratory disease, it is often accompanied by numerous neurological symptoms. As a part of the post-COVID-19 syndrome, we note the appearance of various symptoms, among them dizziness, which should be paid special attention to in today's otoneurological diagnostics, because the post-COVID-19 dizziness accounts for a significant share of 12.66% in the total number of patients suffering from balance disorders. *Patients and Methods:* Our study involved 40 patients suffering from vertigo, which has developed as a part of a chronic COVID-19 outbreak. On average, the aforementioned patients were appointed for an examination approximately two months subsequent to the end of the SARS-CoV-2 infection. We examined the impact of the disease on the results of laboratory tests of the vestibular system, including VNG (videonystagmography), video HIT (head impulse test), and VEMP (vestibular evoked myogenic potential). *Results:* As expected, the largest patient group was the one comprising those with an acute unilateral peripheral vestibulopathy (AUPVP). A significant proportion of patients, those suffering from benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) was detected, as were the cases of vestibular migraine and Ménière's disease. Laboratory-based diagnostics demonstrated the largest share of pathological findings in the Fitzgerald-Hallpike bithermal caloric test, performed as a part of the VNG battery of tests. *Conclusion:* It has been shown that the bithermal caloric test, which corresponds to the lowest part of the frequency spectrum, correlates best with various forms of acute and chronic post-COVID-19 vestibular lesions compared to video HIT and VEMP examinations. This signifies that in the diagnosis of post-COVID-19 dizziness, we can rely on the Fitzgerald-Hallpike test as the most reliable source of data pertaining to the condition of a vestibular sense.

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6480-8146>

Nacionalna memorijalna bolnica „Dr. Juraj Njavro“ Vukovar, Županijska 35, 32000 Vukovar, e-pošta: siniasmaslovara@yahoo.com

Primljeno 22. lipnja 2023., prihvaćeno 6. studenoga 2023.

Nakon što je prvi put opisan i prijavljen u prosincu 2019. u gradu Wuhan u provinciji Hubei u Kini, jaki akutni respiratorni sindrom izazvan virusom SARS-CoV-2 (COVID-19) brzo se proširio svijetom. U ožujku 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) proglašila je pandemiju koronavirusa – COVID-19.¹ Virus je identificiran kao uzročnik upale pluća koji se radiološki predstavlja bilateralnim infiltratima, površnim i otežanim disanjem, kašljem i vrućicom. Premda dominiraju respiratorni simptomi, infekcija također može utjecati i na središnji živčani sustav, dovodeći do pojave simptoma kao što su glavobolja, poremećaji okusa i mirisa, parestezije i vrtoglavice, na početku bolesti ili kasnije kako infekcija napreduje.² Prijavljeni su i teži oblici zahvaćenosti središnjega živčanog sustava koji se odnose na manifestacije poput encefalopatije, delirija, hipoksičnih ozljeda mozga, cerebrovaskularnih incidenata, epileptičkih i neepileptičkih napadaja.³ Ne mogu se sa sigurnošću potvrditi neurološke manifestacije kao posljedica izravne virusne infekcije ili rezultat upalnog odgovora posredovanog citokinskom olujom.⁴

Neurološki simptomi pa tako i vrtoglavice, premda ne tako rijetki, nisu dominantni tijekom akutne faze bolesti. Nasuprot tomu, poremećaji ravnoteže su česta pojava nakon akutne faze bolesti, u sklopu sindroma post-COVID-19 (koji u literaturi još nazivaju i *chronic COVID-19* ili *long COVID*), koji je općenito dosta široko definiran, s procjenama prevalencije i trajanja koje poprilično variraju.⁵ Oko 10 – 40% pacijenata oboljelih od umjerene infekcije SARS-CoV-2 u kasnijem periodu izvješćuje o zaostalim ili novim simptomima bolesti, a kad je riječ o hospitaliziranim bolesnicima ovaj postotak se penje i do 80%.⁶ Prema nedavnoj studiji opća prevalencija simptoma nakon COVID-19 bila je 43%, a kod bolesnika nakon hospitalizacije 54%.⁷

Patofiziološki mehanizam nastanka post-COVID vrtoglavica je nepoznat i kao u slučaju ostalih neuroloških manifestacija kroničnog COVID-19 sindroma na razini je različitih, dosad nepotvrđenih hipoteza. Najčešće se kao mehanizam nastanka navodi celularna autoimuna reakcija posredovana T-limfocitima i citokinima, posebice interleukinima IL-6, IL-10 te proteinom 10 induciranim interferonom γ (IP-10). Drugi, vrlo izvjestan način prodiranja virusa u SZS jest putem receptora angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 smještenih u kapilarnom endotelu krvno-moždane barijere,⁸ na koje se virus veže svojim *spike* proteinima.

Vrtoglavice se općenito prema načinu javljanja i duljini trajanja manifestiraju kroz tri različita klinička vestibularna sindroma: akutni, povratni i kronični. Najveći dio bolesnika s post-COVID-19 vrtoglavica-

ma imao je akutnu jednostranu perifernu vestibulopatiju (engl. *acute unilateral peripheral vestibulopathy*, AUPVP), što je i razumljivo, s obzirom na to da je od ranije poznato kako je virusna infekcija najčešće odgovorna za njezin nastanak.

Pojavom VEMP-a etablirana je nova dijagnoza – parcijalna upala donjeg dijela vestibularnog živca (lat. *neuritis vestibularis partis inferioris*), koju je moguće potvrditi izoliranim patološkim nalazom cervikalnog VEMP-a (cVEMP), dok su okularni VEMP (oVEMP) i kalorički test po Fitzgerald-Hallpikeu potpuno uredni. Danas ovaj novi entitet možemo dodatno potvrditi i nalazom vHIT-a, koji pokazuje oslabljenu funkciju kupularnog osjetila stražnjega polukružnog kanala, dok je funkcija svih preostalih kupularnih osjetila intaktna. Ovaj oblik vestibularnog neuronitisa obično je praćen i okomito usmjerenim nistagmusom, koji je inače osobina središnjih poremećaja pa ga uvijek treba razlikovati od mogućih središnjih uzroka akutnoga vestibularnog sindroma (AVS). Danas znamo da AUPVP može izazvati ne samo *herpes simplex* 1, već isto tako i brojni drugi virusi, među kojima je i trenutno aktualni i pandemični SARS-CoV-2, a poznato je također da može biti i posljedica autoimunih i metaboličkih poremećaja. U slučaju rijetke obostrane akutne labirintne lezije (engl. *acute bilateral vestibulopathy* – ABVP) treba također pomisliti na moguću virusnu infekciju, ponajprije virusom mumpsa ili Epstein-Barrinim virusom (EBV).

Sve akutne periferne vestibularne poremećaje najvažnije je razlikovati od onih središnjih, koji ponekad imaju vrlo sličnu kliničku sliku, ali nažalost puno ozbiljniji tok i prognozu pa ponekad čak i fatalan ishod. Od najveće je važnosti brzo i točno postavljanje dijagnoze, kako bi se moglo promptno reagirati, osobito u slučaju središnjih poremećaja, kod kojih je brzina primijenjene terapije ključni čimbenik oporavka. Kako se u slučaju središnjih uzroka AVS-a u ogromnoj većini slučajeva (96%) radi o ishemijskom moždanom udaru u opskrbnom području stražnje donje arterije malog mozga (engl. *posterior inferior cerebellar artery*, PICA), krucijalni je moment što ranije postavljanje dijagnoze i zatim promptna primjena trombolize ili, u novije vrijeme, trombektomije. Odnedavno nam je to omogućeno HINTS-om⁹ i kasnije dopunjenim HINTS plus protokolom (engl. *Head Impulse; Nystagmus, Test of Skew, Finger Rubbing, Head Shake*) kojim možemo tijekom prvih 48 sati pouzdano razlikovati periferne od središnjih oblika AVS-a, bez upotrebe bilo kakve dodatne laboratorijske ili slikovne dijagnostike, posebice CT-a i MR-a.¹⁰

Klinička slika tipičnog AUPVP-a odgovara vestibularnom neuronitisu i obilježava je jaka vrtoglavica, najčešće, ali ne isključivo kružnog tipa, nesigurnost i nestabilnost pri hodu i stajanju, praćena jednosmjer-

nim horizontalnim ili horizontalno-kružnim nistagmusom usmjerenim prema zdravijoj strani i vrlo izraženim vegetativnim simptomima u obliku mučnine, povraćanja, preznovanja i slično te značajnim stupnjem hendikepiranosti.

Klinička slika izoliranoga središnjeg akutnog vestibularnog poremećaja može biti vrlo slična kliničkoj prezentaciji AUPVP-a i ponekad se može manifestirati isključivo vrtoglavicom, bez ijednoga drugog neurološkog simptoma. Čak i nistagmus može oponašati periferni i imati sve njegove osobine, pa se ovakav oblik akutne vrtoglavice često u žargonu naziva i „pseudoneuronitisom“. Upravo zbog toga uz klasične HINTS pretrage potrebne su nam i dodatne HINTS plus pretrage (engl. *Finger rub* i *Head Shake* test), a poželjno je uključiti i neurološku procjenu rizika od moždanog udara (engl. *ABCD2 Score*).¹¹

Među povratnim oblicima vrtoglavice u sklopu kroničnog COVID sindroma, ne tako rijetko bilježimo i pojavu benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice (BPPV). Patofiziološki mehanizam njezina nastanka nije potpuno rasvijetljen, ali se smatra da u ovom slučaju kao i kod drugih virusnih uzročnika nastaje bilo neposrednim djelovanjem virusne upale, bilo posredno, negativnim djelovanjem virusa na vrlo osjetljivu mikrocirkulaciju unutrašnjeg uha, što za posljedicu ima slabljenje adhezivnih sila koje drže otolite na okupu u otolitičkoj ploči.

Pacijenti i metode

U ovoj retrospektivnoj kliničkoj kohortnoj studiji prikupili smo i obradili podatke 40 pacijenata, koji su se u našu sekundarnu bolničku ustanovu javili u razdoblju od 1. prosinca 2020. do 1. veljače 2022. godine zbog bilo kakvih poremećaja ravnoteže nastalih u okviru sindroma post-COVID. Prosječna dob pacijenata bila je 58 godina. Od pregledanih 40 pacijenata bilo je 28 (70%) žena i 12 (30%) muškaraca. Ostali kriteriji za uključivanje u studiju bili su: prethodna povijest COVID-19, s dva uzastopna negativna RT-PCR testa na uzorcima nazofaringealnih obrisaka, učinjena s razmakom od najmanje 48 sati, kao i pristanak informiranog pacijenta. Iz studije smo isključili pacijente s funkcionalnim poremećajima ravnoteže, jer se njihova dijagnoza postavlja na osnovi kliničkih kriterija, a rezultati laboratorijske dijagnostičke obrade uglavnom su uredni i nisu prikladni za interpretaciju i usporedbu s rezultatima pacijenata oboljelih od strukturnih vestibularnih poremećaja.

Svim je pacijentima nakon podrobno uzetih anamnestičkih podataka učinjen detaljan klinički pregled koji je obuhvaćao: test spontanog i poglednog nistagmusa, Dix-Hallpikeov¹² i Pagnini-McClure^{13,14} položavajući test, *head impulse* test¹⁵, test naizmjeničnog pokrivanja¹⁶, test dinamičke oštine vida¹⁷, Rombergov

test na mekoj podlozi¹⁸ i test vibracijske osjetljivosti¹⁹. Učinjena je i laboratorijska vestibulološka obrada koja se sastojala od videonistagmografije (VNG), cervikalnih i okularnih vestibularnih evociranih mišićnih potencijala (VEMP)^{20,21} te *video Head Impulse* pretrage. Videonistagmografski uređaj korišten u studiji bio je VN-15, proizvođača *Interacoustics*, Danska. U VNG testu proveli smo sljedeće postupke: test spontanog nistagmusa, okulomotorne testove (horizontalno glatko slijeđenje, horizontalne sakade i optokinetički test), Dix-Hallpikeov položavajući test, položajni test i dvotoplinski test po Fitzgerald-Hallpikeu. Ovi testovi potvrdili su ili isključili prisutnost perifernoga ili središnjega vestibularnog poremećaja. Vrijednosti koje smo uspoređivali bile su sljedeće: jednostrana slabost (engl. *Unilateral weakness*, UW) i vestibularna pretega smjera (engl. *vestibular preponderance*, VP), u obje skupine bolesnika, izračunate prema Jongkeesovoj formuli²², kao i odnos ovih parametara između testiranih skupina. Uređaj korišten tijekom oVEMP i cVEMP testova bio je *Eclipse Platform* tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska, komercijalni elektromiografski (EMG) sustav *Otoaccess*[™], EP15 i EP25, verzija softvera 3.03., Assens, Danska. Zvuk je primijenjen monoauralno putem usadnih slušalica ABR 3A tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska, s čepićima za uši 3m *Auditory Systems*, Indianapolis, IN, SAD. Za slušni podražaj koristili smo *Tone burst*, prema preporuci proizvođača, ali i prema našim prethodnim iskustvima i studijama. Usporedili smo vrijednosti interauralnog omjera *peak-to-peak* amplituda u obje skupine bolesnika, kao i u ispitivanim skupinama. *Video Head Impulse* test učinjen je uređajem *EyeSeeCam vHIT* tvrtke *Interacoustics*, Assens, Danska. Usporedili smo vrijednosti prinosa vestibulo-okularnog refleksa (VOR) 60 ms nakon podražaja horizontalnim trzajem glave, za kupularna osjetila bočnih kanala.

Etičko povjerenstvo naše ustanove odobrilo je ovu studiju pod brojem protokola EP-5/2021 (510-05/21) u skladu s etičkim standardima institucionalnih i nacionalnih istraživačkih odbora, Helsinškom deklaracijom iz 1964. i njezinim kasnijim amandmanima. Svi uključeni pacijenti bili su adekvatno informirani o metodama i ciljevima ovog istraživanja. Oni su dobrovoljno prihvatili sudjelovanje u istraživanju, a informirani pristanak dobiven je od svih sudionika uključених u istraživanje.

Statistička obrada

Statističke analize rađene su na poduzorku pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama, N=40. Podatci su obrađeni u SPSS programu v24. Primijenjena je neparametrijska statistika. U odnosu na rezultate laboratorijske analize (VNG, vHIT, VEMP) pacijenti su podijeljeni u tri skupine: s urednim nalazom, s graničnim

(manji stupanj patologije) te značajnim patološkim nalazom (tablica 1).

Kruskal-Wallis testom provjerene su razlike u broju pacijenata s urednim nalazom, graničnim te značajnim patološkim nalazom u odnosu na vrijeme proteklo od bolesti COVID-19 pa do dolaska u našu ustanovu. Z-testom proporcija provjerene su razlike u broju pacijenata s pozitivnim nalazom u odnosu na korišteni laboratorijski test, odnosno koji je vestibulološki laboratorijski test najosjetljiviji pri dijagnostici ranju pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama. Povezanost između postavljenih različitih dijagnoza (N=23 za UVH svi oblici, N=7 za BPPV svi oblici, N=10 za ostale dijagnoze) i komorbiditeta (N=14 pacijenta s komorbiditetom, N=26 pacijenata bez komorbiditeta) s rezultatima na vestibulološkim testovima (VNG, VEMP i vHIT) provjerena je pomoću Fisherovog egzaktnog testa.

Rezultati

Ukupan broj pacijenata oboljelih od poremećaja ravnoteže obrađenih u ovom istraživanju u promatranom periodu bio je 316, tako da su pacijenti s post-COVID-19 vrtoglavicama među njima činili udio od 12,66%.

Vrijeme proteklo od bolesti COVID-19 pa do dolaska u našu ustanovu prosječno je iznosilo oko dva mjeseca (1,97), u rasponu od tjedan dana pa do šest mjeseci i nije se pokazalo kao statistički značajan parametar niti za jednu laboratorijsku dijagnostičku pretragu: VNG (Kruskal-Wallis $\chi^2=1,24$, $p=0,54$), *video Head Impulse* test (Kruskal-Wallis $\chi^2=5,46$, $p=0,07$), oVEMP (Kruskal-Wallis $\chi^2=0,02$, $p=0,99$) i cVEMP (Kruskal-Wallis $\chi^2=2,38$, $p=0,30$).

Među pacijentima je bio daleko najveći broj onih s AUPVP-om, njih 23. Među njima je podjednak broj zahvaćenog desnog (10) ili lijevog labirinta (13). Od toga je po jedan pacijent imao izoliranu leziju lijevoga, odnosno desnoga donjeg dijela vestibularnog živca. Obostrana hipofunkcija labirinta (engl. *bilateral vestibulopathy*, BVP), zabilježena je kod četiri pacijenta. Troje pacijenata je imalo jednostranu hipofunkciju labirinta na razini kljenuti i to dvoje lijevog, a jedan desnog, dok je kod jednog pacijenta zabilježena obostrana kljenut labirinta. Dobar dio pacijenata razvio je post-COVID položavajuću vrtoglavicu (BPPV) (7), a među njima je očekivano najveći dio (5) bio sa zahvaćenim stražnjim (PC-BPPV) te dvoje sa zahvaćenim bočnim kanalom (HC-BPPV).

Zabilježena su i dva slučaja vestibularne migrene (engl. *vestibular migraine*, VM), kao i jedan slučaj Ménièreove bolesti (engl. *Ménière's disease*, MD), dok je kod dvoje pacijenata nađen komorbiditet dvaju vertiginoznih entiteta: u prvom slučaju AUPVP-a i VM-a,

dok je u drugog nađena kljenut lijevog labirinta i HC-BPPV desno.

Gotovo kod polovine pacijenata uključenih u studiju (14) zabilježena je bar jedna kronična bolest kao komorbiditet (14 pacijenata s arterijskom hipertenzijom, 10 s hiperlipidemijom, 6 s bolestima lokomotor-nog sustava, po dvoje pacijenata oboljelih od hipotireoze, tahikardije, dijabetesa, depresije i migrene, a jedan od anksioznosti, GERB astme i kardiomiopatije), ali one nisu značajno utjecale na rezultate laboratorijskih pretraga učinjenih testom VNG (F=3,34, $p=0,192$), testom oVEMP (F=2,91, $p=0,249$) i cVEMP testom (F=3,65, $p=0,157$). Međutim, Fisherov egzaktni test pokazao je povezanost između komorbiditeta i pozitivnih rezultata na *video Head Impulse* testu (F=7,14, $p=0,020$), pri čemu je jačina te povezanosti bila jaka (Kramerov V=0,44, $p<0,05$). *Post hoc* analiza standardiziranih reziduala pokazala je statički značajno veći broj pacijenta s patološkim rezultatom na *video Head Impulse* testu ($z=2,3$, $p<0,01$) kod onih koji su imali komorbiditet u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.

Dvotoplinskim kaloričkim testom u sklopu VNG-a bilježi se patološki nalaz u statistički značajno većem broju pacijenata (tablica 2) u odnosu na *video Head Impulse* test (tablica 3) ($z=2,93$, $p=0,003$), oVEMP (tablica 4) ($z=2,65$, $p=0,008$) i cVEMP (tablica 5) ($z=4,13$, $p=0,000$). Između rezultata *video Head Impulse* testa i oVEMP-a nema statistički značajne razlike u broju lezija (odnosno patološkog nalaza, $z=0,30$, $p=0,764$), kao ni između rezultata *video Head Impulse* testa i cVEMP-a ($z=1,40$, $p=0,136$) te između rezultata oVEMP i cVEMP testa ($z=1,77$, $p=0,077$). Statistički se značajno više graničnih slučajeva (veći broj pacijenata) bilježi VNG testom u odnosu na *video Head Impulse* test ($z=3,75$, $p=0,000$), oVEMP ($z=2,50$, $p=0,012$) i cVEMP ($z=3,42$, $p=0,001$). Između rezultata *video Head Impulse* i oVEMP testa nema statistički značajne razlike u broju graničnih nalaza ($z=1,49$, $p=0,136$), a isto tako niti između rezultata *video Head Impulse* i cVEMP testa ($z=0,46$, $p=0,646$) te između rezultata oVEMP i cVEMP testa ($z=1,06$, $p=0,289$). Statistički značajno više osoba s urednim nalazom bilježi se *video Head Impulse* ($z=5,61$, $p=0,000$), oVEMP (4,56, $p=0,000$) i cVEMP (6,26, $p=0,000$) testom u odnosu na VNG. Između rezultata na *video Head Impulse* testu i oVEMP-u nema statistički značajne razlike u broju osoba s urednim nalazom ($z=1,23$, $p=0,214$), kao ni između rezultata na *video Head Impulse* testu i cVEMP-u ($z=0,86$, $p=0,399$) te između rezultata na oVEMP i cVEMP testu ($z=2,07$, $p=0,038$). Kod pacijenta s post-COVID-19 vrtoglavicama, VNG se pokazao kao osjetljiviji test u odnosu na *video Head Impulse*, oVEMP i cVEMP testove, jer bilježi statistički značajno veći broj patoloških nalaza.

Fisherov egzaktni test pokazao je povezanost između postavljenih različitih dijagnoza (N=23 za UVH svi

TABLICA 1. RASPODJELA PACIJENATA PREMA REZULTATIMA LABORATORIJSKIH PRETRAGA
TABLE 1. DISTRIBUTION OF PATIENTS ACCORDING TO THE RESULTS OF LABORATORY TESTS

Laboratorijski testovi / Laboratory tests	VNG		vHIT		oVEMP		cVEMP	
	f	%	f	%	f	%	f	%
uredno / normal	6	15,0	31	77,5	26	65,0	34	85,0
granično / borderline	16	40,0	2	5,0	6	15,0	3	7,5
značajna patologija / significant pathology	18	45,0	6	15,0	7	17,5	2	5,0

TABLICA 2. REZULTATI VESTIBULARNE NESUMJERENOSTI (UW – JEDNOSTRANE SLABOSTI) U DVOTOPLINSKOM KALORIČKOM TESTU

TABLE 2. RESULTS OF UNILATERAL WEAKNESS (UW) IN THE BICALORIC TEST

Jednostrana slabost / Unilateral weakness (UW)	f	%
ne bilježi se / not recorded	6	15,0
0 – 25%	16	40,0
patološki / pathological ($\geq 26\%$)	18	45,0
Ukupno / Total	40	100,0

TABLICA 3. REZULTATI VESTIBULARNOG PRINOSA (GAIN) ZA KUPULARNA OSJETILA BOČNIH POLUKRUŽNIH KANALA U TESTU VIDEO HEAD IMPULSE

TABLE 3. RESULTS OF VESTIBULAR GAIN FOR THE CUPULAR SENSES OF THE LATERAL SEMICIRCULAR CANALS IN THE VIDEO HEAD IMPULSE TEST

Vestibularni prinos / vestibular gain (vHIT)	f	%
uredno / normal	31	77,5
granično / borderline (0,7)	2	5,0
patološki / pathological ($<0,69$)	6	15,0
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

TABLICA 4. REZULTATI INTERAURALNOG OMJERA AMPLITUDA (AR) U OKULARNOM TESTU VEMP

TABLE 4. RESULTS OF THE INTERAURAL AMPLITUDE RATIO (AR) OF THE OCULAR VEMP TEST

AR (oVEMP)	f	%
uredan / normal	26	65,0
patološki u manjoj mjeri / pathological to a lesser extent	6	15,0
patološki (ne bilježi se) / pathological (not recorded)	7	17,5
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

TABLICA 5. REZULTATI INTERAURALNOG OMJERA AMPLITUDA (AR) U TESTU cVEMP

TABLE 5. RESULTS OF THE INTERAURAL AMPLITUDE RATIO (AR) OF THE cVEMP TEST

AR (cVEMP)	f	%
uredan / normal	34	85,0
patološki u manjoj mjeri / pathological to a lesser extent	3	5,0
patološki (ne bilježi se) / pathological (not recorded)	2	7,5
nedostaje podatak / data is missing	1	2,5
Ukupno / Total	40	100,0

oblici, N=7 za BPPV svi oblici, N=10 za ostale dijagnoze) i pozitivnih rezultata VNG pretraga (F=14,89, p=0,002), pri čemu je jačina te povezanosti bila jaka (Kramerov V=0,45, p<0,01). Za testove *video Head Impulse* (F=1,59, p=0,945), oVEMP (F=5,61, p=0,184) i cVEMP (F=2,40, p=0,852) nije utvrđena povezanost s postavljenim dijagnozama. *Post hoc* analiza standardiziranih reziduala pokazala je značajnu razliku unutar skupine pacijenata s UVH-om, gdje ima statistički značajno veći broj pacijenta s patološkim rezultatom VNG pretrage (z=3,0, p<0,01), te unutar BPPV-a, gdje ima statistički značajno veći broj pacijenta s graničnim rezultatom na VNG (z=2,7, p<0,01).

Diskusija

U novijoj medicinskoj literaturi vrtoglavica se sve češće spominje kao neurološka manifestacija COVID-19.^{6,7,23,24} Međutim, većina istraživanja audio-vestibularnog sustava u periodu post-COVID-19 fokusirana je uglavnom na lezije sluha i *tinnitus*, a ne toliko na poremećaje ravnoteže.^{25–28} Pregledom dosad objavljenih studija na temu vrtoglavica vezanih uz post-COVID-19 sindrom, ne nalazimo niti jednu koja bi detaljno prikazala rezultate laboratorijske vestibularne dijagnostike i njihovu povezanost s infekcijom SARS-CoV-2. U jednoj od studija kao jedine laboratorijske pretrage ravnoteže učinjeni su vHIT i njemu alternativni i komplementarni *Suppression Head Impul-*

se (SHIMP) test. Najveći dio od 48 ispitanika koji su preboljeli infekciju SARS-CoV-2, tijekom koje su imali simptome vrtoglavice i neravnoteže, bilo je u periodu post-COVID-19 bez simptoma i pokazao potpuno uredan nalaz, koji se nije razlikovao od nalaza kontrolne zdrave skupine.²⁹ Ovakva laboratorijska dijagnostika potpuno je nedostatna, s obzirom na obuhvaćenost samo manjeg dijela visokih vestibularnih frekvencija, a osim toga istraživanje se odnosi samo na asimptomatske pacijente u periodu post-COVID-19, a ne one sa simptomima vrtoglavice, kao što je slučaj u našoj studiji, pa im rezultati nisu pogodni za usporedbu.

Udio post-COVID-19 vrtoglavica među ostalim uzrocima vrtoglavica varira prema različitim izvorima u dostupnoj medicinskoj literaturi, ali može se reći da se naši podaci (12,66%) podudaraju s većinom navoda u literaturi (prevalencije između 0,03% i 20% za nestabilnost te između 0,004% i 12% za vrtoglavice u svim uključenim radovima i kohortnim studijama).^{30,31}

Gledajući vrijeme proteklo od prestanka COVID-19 pa do javljanja u našu polikliniku, ono je u velikom rasponu, s prosjekom od oko dva mjeseca, međutim to ne utječe značajno na rezultate laboratorijske dijagnostike.

Što se tiče učestalosti pojedinih vertiginoznih entiteta zabilježenih u sklopu kroničnog korona sindroma u ovoj studiji, pada u oči činjenica da su daleko najčešći AUPVP i kronične slabosti jednog ili oba labirinta, ponekad samo djelomične, a ponekad i na razini kljenuti, dok su na drugom mjestu različiti oblici položajne vrtoglavice. U novijoj literaturi zabilježeni su sporadični slučajevi trajnih vestibularnih lezija potaknutih vakcinacijom protiv SARS-CoV-2. Prevladavajući uzroci dugotrajnih vestibularnih smetnji nakon aplikacije vakcine za SARS-CoV-2 bili su funkcionalni vestibularni poremećaji i vestibularna migrena, potaknuti povećanim stresom, dugotrajnom društvenom izolacijom, pojačanom anksioznošću i depresivnošću zbog pandemije COVID-19.³²

Gotovo kod polovine pacijenata uključenih u studiju zabilježena je bar jedna kronična bolest kao komorbiditet, međutim one su statistički značajno utjecale jedino na rezultate pretraga video HIT, ali ne i na rezultate VNG i VEMP.

Ako promatramo kako virus djeluje na vestibularno osjetilo, uzimajući u obzir da je učinjenim pretragama ispitana funkcija svih vestibularnih osjetila i to na posve različitim frekvencijama, razvidno je da se najveći dio lezija bilježi u nižim frekvencijama, dvotoplinskim kaloričkim testom prema Fitzgerald-Hallpikeu, dok je razina patoloških nalaza u višim frekvencijama koje bilježe dvije preostale pretrage statistički značajno niža.

Rezultati laboratorijske dijagnostike pokazuju statistički puno više patoloških rezultata zabilježenih VNG

pretragama nego video HIT i VEMP-om. Također, zabilježen je statistički značajno veći broj pacijenata s urednim nalazom u video HIT i VEMP pretragama u odnosu na VNG. Pored toga, utvrđena je jasna statistička povezanost skupina s različitim dijagnozama i rezultatima testiranja VNG, dok ovakva povezanost u slučaju preostala dva učinjena testa izostaje. To znači da je najveći broj vestibularnih lezija zabilježen na nižim frekvencijskim razinama koje ispituje dvotoplinski test prema Fitzgerald-Hallpikeu kao dio baterije testova VNG. Razlog tomu najvjerojatnije leži u činjenici da su se pacijenti javljali na pregled u vrlo velikom vremenskom rasponu od dva tjedna do šest mjeseci.

Zaključak

U post-COVID periodu bilježimo značajan udio vrtoglavica koje su dio kroničnog post-COVID-19 sindroma, kako akutnih tako i povratnih oblika pa na njih u svakodnevnoj otoneurološkoj praksi treba obratiti dostojnu pozornost, jer se radi o jednom potpuno novom entitetu. Rezultati naše studije pokazuju da se u vestibularnoj laboratorijskoj dijagnostici, učinjenoj nakon pomno uzetih anamnestičkih podataka i korektno učinjenoga kliničkog otoneurološkog pregleda, možemo s velikim pouzdanjem osloniti na rezultate dvotoplinskoga kaloričkog testa prema Fitzgerald-Hallpikeu, u sklopu baterije VNG-testova, jer se pokazalo da on puno bolje korelira s post-COVID-19 vrtoglavicama nego pretrage video HIT i VEMP. Posljedica je to različitoga vremenskog raspona u dolasku pojedinih pacijenata, jer dvotoplinski kalorički test koji bilježi lezije labirinta u vrlo niskim frekvencijama puno bolje korelira s akutnim i kroničnim vestibularnim lezijama u odnosu na pretrage video HIT i VEMP.

Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Tihomiru Živiću na pomoći pri lektoriranju teksta na engleskom jeziku.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: SM, IK, SBS, OČ, TV

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: SM, IK, SBS, OČ, TV

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: SM, IK, TV

KRITIČKA REVIZIJA: SM, IK, SBS, OČ, TV

LITERATURA

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report -45 SITUATION IN NUMBERS total and new cases in last 24 hours. 2020. Dostupno na: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf>. [Pristupljeno 2. ožujka 2023.]
2. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021;268(9):3059–71.
3. Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R i sur. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci*. 2020; 15;415:116969. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X20303063?dgcid=api_sd_search-api-endpoint. [Pristupljeno: 4. ožujka 2023.]
4. Malayala SV, Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus*. 2020;12(6):e8918.
5. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G i sur. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 2022; 12;13(1):1957. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29521-z#ref-CR2%202>. [Pristupljeno: 15. ožujka 2023.]
6. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Mossella A i sur. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. *PubMed*. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33877759/>. [Pristupljeno: 15. ožujka 2023.]
7. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593–1607.
8. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–8.
9. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome. *Stroke*. 2009;40(11):3504–10.
10. Kattah JC. Update on HINTS Plus, With Discussion of Pitfalls and Pearls. *J Neurol Phys Ther*. 2019;43:S42–5.
11. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS i sur. HINTS Outperforms ABCD2 to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and Dizziness. *Goldstein JN. Acad Emerg Med*. 2013;20(10):986–96.
12. Dix M, Hallpike C. The Pathology, Symptomatology and Diagnosis of Certain Common Disorders of the Vestibular System. *Ann Oto Rhinol Laryn*. 1952;61:987–1016.
13. McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol*. 1985;14(1):30–5.
14. Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1989;51:161–70.
15. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988;45:737–9.
16. Rainey BB, Schroeder TL, Goss DA, Grosvenor TP. Inter-examiner repeatability of heterophoria tests. *Optom Vis Sci*. 1998; 75:719–26.
17. Demer JL, Honrubia V, Baloh R. Dynamic visual acuity: a test for oscillopsia and vestibulo-ocular reflex function. *Am J Otol*. 1994;15:340–7.
18. Shumway-Cook A, Horak FB. Assessing the influence of sensory interaction of balance. Suggestion from the field. *Phys Ther*. 1986;66:1548–50.
19. Dyck PJ, Bushek W, Spring EM. Vibratory and cooling detection thresholds compared with other tests in diagnosing and staging diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1987;10:432–40.
20. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992;42:1635–1636.
21. Todd NP, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol*. 2007;118: 381–390.
22. Jongkees LB, Maas J, Philipszoon A. Clinical electronystagmography: A detailed study of electronystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract Otorhinolaryngol*. 1962;24:65–93.
23. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q i sur. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;10; 77(6).
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
25. Bhatta S, Sharma S, Sharma D, Maharjan L, Bhattachan S, Sah MK i sur. Study of Hearing Status in COVID-19 Patients: A Multicentered Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 2):3036–42.
26. Thrane JF, Britze A, Fjaeldstad AW. Incidence and duration of self-reported hearing loss and tinnitus in a cohort of COVID-19 patients with sudden chemosensory loss: A STROBE observational study. *Eur Ann Otorhinolaryngol*. 2022; 139(3):125–8.
27. Dror AA, Kassis-Karayanni N, Oved A, Daoud A, Eisenbach N, Mizrachi M i sur. Auditory Performance in Recovered SARS-COV-2 Patients. *Otol Neurotol*. 2021;42(5):666–70.
28. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, Bianchini C, Skarżyńska MB, Pelucchi S i sur. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. *Int J Immunopath Pharmacol* 2021;35: 205873842110273.
29. Gallus R, Melis A, Rizzo D, Piras A, De Luca LM, Tramaloni P i sur. Audiovestibular symptoms and sequelae in COVID-19 patients. *J Vestibul Res-Equil*. 2021;31(5):381–7.
30. Viola P, Ralli M, Pisani D, Malanga D, Sculco D, Messina L i sur. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278(10):3725–30.
31. Korres G, Kitsos DK, Kaski D, Tsogka A, Giannopoulos S, Giannopoulos V i sur. The Prevalence of Dizziness and Vertigo in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022; 12(7):948.
32. Gerb J, Becker Bense S, Zwergal A, Huppert D. Vestibular syndromes after COVID 19 vaccination: A prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2022;29(12):3693–700.