

# Učestalost i karakteristike post COVID-19 neuroloških simptoma u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

---

Hegna, Elena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:530810>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elena Hegna

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POST COVID-19 NEUROLOŠKIH SIMPTOMA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elena Hegna

UČESTALOST I KARAKTERISTIKE POST COVID-19 NEUROLOŠKIH SIMPTOMA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Olivio Perković, dr. med.

2. doc. dr. sc. Siniša Dunatov, dr.med.

3. doc. dr. sc. David Bonifačić, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 9 slika, 1 tablicu, 82 literaturni navod.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. Dr. sc. Vladimiri Vuletić, dr. med. I Valentinu Račkom, dr.med. na svoj pomoći oko izrade diplomskog rada. Hvala vam na pruženoj prilici zbog koje me neurologija još više zaintrigirala.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, koja me od prvog dana podržavala i vjerovala u mene, čak ni kada ja nisam. Hvala mojim prijateljicama i prijateljima, dečku i cimericama, uz vas je studiranje prošlo brzo i bezbolno.*

## SADRŽAJ

UVOD .....	1
<b>Post COVID-19 sindrom</b> .....	1
<b>Mehanizam nastanka neurološkog post COVID-19 sindroma</b> .....	2
<b>Neurološke manifestacije post COVID-19 sindroma</b> .....	4
<b>Poremećaji kognicije, raspoloženja i sna</b> .....	5
<b>Kognitivne smetnje</b> .....	5
<b>Poremećaji raspoloženja</b> .....	7
<b>Poremećaji spavanja</b> .....	7
<b>Disautonomija</b> .....	8
<b>Bolni sindromi</b> .....	9
<b>Parestezije</b> .....	9
<b>Neuropatska bol</b> .....	9
<b>Glavobolja</b> .....	10
<b>Mišićno-koštani simptomi</b> .....	11
<b>Kronični umor</b> .....	11
<b>Vrtoglavica i tinitus</b> .....	12
<b>Poremećaji mirisa i okusa</b> .....	13
SVRHA RADA .....	14
ISPITANICI I POSTUPCI .....	15
REZULTATI .....	17
RASPRAVA .....	26
ZAKLJUČAK.....	30
SAŽETAK.....	31
SUMMARY.....	32
LITERATURA .....	33
ŽIVOTOPIS.....	44

## **POPIS KRATICA**

Popis i objašnjenje kratica, koje se spominju u tekstu, abecednim redom.

**ANS** *Autonomic nerve system*- Središnji živčani sustav

**BAER** *Brainstem auditory evoked response*- Slušni evocirani potencijali moždanog debla

**BPPV** Benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

**CNS** *Central nervous system*- središnji živčani sustav

**CMV** Citomegalovirus

**COVID-19** Koronavirusna bolest 2019

**EBV** Epstein-Barrov virus

**EEG** Elektroencefalografija

**EMNG** Elektromioneurografija

**FISH** Fluorescentna in situ hibridizacija

**GABA** Gama-aminobuterna kiselina

**HIV** Virus humane imunodeficijencije

**IFN** Interferon

**IL** Interleukin

**IP-10** Imunoprotein- 10

**ME/CFS** *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*- Mijalgični encefalomijelitis/ sindrom kroničnog umora

**MoCa** *Montreal Cognitive Assessment*

**OH** Ortostatska hipotenzija

**PNS** *Peripheral nervous system*- periferni živčani sustav

**POTS** Posturalni tahikardija sindrom

**RNA** Ribonukleninska kiselina

**SARS-CoV-2** *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

**TEM** Transmisijski elektronski mikroskop

**VEP** Vidni evocirani potencijali

**VZV** Varicella Zoster virus

**WHO** *World Health Organisation*- Svjetska zdravstvena organizacija

**18-FDG- PET** Pozitronska emisijska tomografija s 18-fluorodeoksi glukozom



## **UVOD**

Koronavirusi su poznata skupina RNA virusa koji inficiraju sve kralježnjake. Kod čovjeka najčešće uzrokuju respiratorne infekcije, no u zadnje vrijeme se bilježi porast novih koronavirusa, koji mutacijama prelaze sa ostalih životinja na čovjeka. SARS-CoV-2 novi je koronavirus otkriven u Kini krajem 2019. godine. Ovaj virus uzrokuje primarno respiratornu bolest nazvanu Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) obilježenu simptomima poput povišene tjelesne temperature, kašlja, otežanog disanja, bolova u mišićima i umora. Prema dosadašnjim analizama slučajeva, infekcija COVID-19 u oko 80% slučajeva uzrokuje blagu bolest (bez pneumonije ili blagu upalu pluća) i većina oboljelih se uspješno oporavi, 14% ima srednje-težu kliničku sliku, a 6% ima najteži oblik bolesti te zahtjeva intenzivnu skrb. Dosad su u Republici Hrvatskoj zabilježena tri vala zaraze (1). Kod jednog dijela pacijenata se nakon preboljenja akutne COVID-19 bolesti javlja niz novih dugotrajnih smetnji što se naziva post COVID-19 sindrom (2).

### **Post COVID-19 sindrom**

Post COVID-19 sindrom relativno je novo stanje o kojem se svakodnevno otkrivaju nove činjenice te kao takvo još uvijek nema preciznu definiciju, ali je poznato se radi o multisistemnom poremećaju koji obuhvaća oko 50 simptoma (3). Zbog nedostatka definicije post COVID-19 sindroma WHO donio je Delphi smjernice za dijagnosticiranje ovog sindroma. Delphi smjernice definiraju post COVID-19 sindroma kao stanje koje se javlja se u osoba s poviješću vjerojatne ili potvrđene infekcije virusom SARS-CoV-2, obično 3 mjeseca od početka infekcije sa simptomima koji traju najmanje 2 mjeseca i ne mogu se objasniti alternativnom dijagnozom. Uobičajeni simptomi uključuju umor, otežano disanje, kognitivnu disfunkciju, ali i mnoge druge. Općenito ovi simptomi negativno utječu na svakodnevno

funkcioniranje. Simptomi mogu perzistirati od inicijalne infekcije ili mogu nastaviti de novo nakon oporavka od bolesti (4).

Do sada su zabilježene mnogobrojne dugoročne komplikacije bolesti COVID-19 koje zahvaćaju sve organske sustave. Od općih simptoma ističu se astenija, mišićna slabost, difuzna bol, bol u mišićima i zglobovima, gubitak težine i smanjena kvaliteta života. Respiratorni sustav najčešće je zahvaćen posljedicama COVID-19 što je najvjerojatnije su posljedica direktne afekcije pluća te se kao najizraženiji simptom navodi dugotrajna dispneja. Zahvaćenost dišnog sustava, također se očituje kašljem, funkcionalnim oštećenjem, disfunkcionalnim disanjem, kroničnom ovisnosti o kisiku te radiološki vidljivim posljedicama infekcije. Od psihijatrijskih i neuroloških simptoma kod pacijenata su najčešće zabilježeni post-traumatski stresni poremećaj, depresija, anksioznost, nesаница, glavobolja, vrtoglavica, „brain fog“ i disautonomija. Najčešći kardiovaskularni simptomi su palpitacije i bolovi u prsima te su istraživanja pokazala da je kod osoba koje su preboljele COVID-19 povećana učestalost fibroze miokarda i tromboembolijskih incidenata. Od otorinolaringoloških simptoma valja spomenuti anosmiju i parosmiju te ageuziju. Endokrinološki se post COVID-19 sindrom očituje kao tireoiditis te novonastali dijabetes mellitus ili pogoršanje već postojeće bolesti, dok se dermatološki ovaj sindrom očituje ispadanjem kose te pojavom osipa po koži. Gastroenterološki je najčešći simptom dijareja (5).

## **Mehanizam nastanka neurološkog post COVID-19 sindroma**

Točan mehanizam nastanka dugoročnih posljedica infekcije virusom SARS-CoV-2 nije poznat. Zasad je najvjerojatnija teorija o autoimunom procesu s pojačanom reakcijom prirodne imunosti i aktivacijom citokina. (2) Slično kao u autoimunim bolestima, veća učestalost post COVID-19 sindroma zabilježena je u žena, zbog čega u obzir dolazi teorija da T limfociti uzrokuju post COVID-19 sindrom sličnim mehanizmima kao u autoimunim bolestima (6).

S obzirom na neurološke simptome uočene u velike većine osoba s COVID-19, vjerojatna je penetracija SARS-CoV-2 u CNS. Smatra se da postoje 2 načina ulaska virusa SARS-CoV-2 u središnji živčani sustav. Prvi mogući način invazije u CNS je kroz n. olfactorius. Smatra se da SARS-CoV-2 može ući u živčani sustav prelazeći neuralno-sluzničko barijeru u njušnoj sluznici, iskorištavajući na taj način blizinu njušne sluznice, endotela i živčanog tkiva, uključujući njušne i osjetne živčane završetke. Nakon toga SARS-CoV-2 slijedi neuroanatomske strukture, prodirući u neuroanatomska područja uključujući primarni respiratorni i kardiovaskularni kontrolni centar u produženoj moždini (7). Uz potencijalnu invaziju na CNS olfaktornim putem, postoji mogućnost da SARS-CoV-2 ulazi u mozak hematogenim putem. Krvno-moždana barijera, koju uglavnom tvore stanice endotela, velika je barijera koja ograničava ulazak patogena, uključujući viruse ili virusom inficirane stanice iz sistemske cirkulacije u CNS. Međutim, uočeno je da SARS-CoV-2 inficira epitelne stanice plexusa chorioideusa u ljudskom mozgu te bi krvno-moždana barijera mogla biti mjesto ulaska SARS-CoV-2 u CNS. Znanstvenici iz Velike Britanije koristeći metode FISH, TEM i imunološka bojenja dokazali su da je SARS-CoV-2 može proći kroz krvno-moždanu barijeru izravnom infekcijom mikrovaskularnih endotelih stanica mozga, praćenom poremećajem bazalnih membrana, bez utjecaja na tijesne spojeve i in vivo i in vitro (8).

Istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji je pokazalo da COVID-19 uzrokuje promjene u živčanom sustavu. Ovo longitudinalno istraživanje uspoređivalo je neuroradiološke nalaze ispitanika prije i nakon preboljenja COVID-19 što je omogućilo uočavanje novonastalih promjena u centralnom živčanom sustavu. Morfološke promjene CNS-a uočene ovim istraživanjem bile su smanjenje debljine i gustoće sive tvari u orbitofrontalnom korteksu i parahipokampalnom girusu; oštećenje tkiva u dijelovima mozga koji su funkcionalno povezani s primarnim olfaktornim korteksom te smanjenje globalne veličine mozga u slučajevima infekcije virusom SARS-CoV-2. Ovi rezultati uglavnom su povezani s limbičkim dijelovima

mozga. Uglavnom limbički rezultati snimanja mozga mogu biti in vivo obilježja degenerativnog širenja bolesti kroz olfaktorne putove, neuroinflamatornih događaja ili gubitka senzornog inputa zbog anosmije (9). Osim morfoloških promjena dokazano je da COVID-19 uzrokuje i funkcionalne promjene u živčanom sustavu. 18-FDG- PET pretragom utvrđeni su patološki rezultati u dvije trećine ispitanika s dominantnim hipometabolizmom frontoparijetalnog korteksa. Ovi su funkcionalni testovi bili u korelaciji s rezultatima Montreal Cognitive Assessment (MoCa) testa koji su također upućivali na kognitivni pad. Također pacijenti su imali izražene poremećaje njuha što može ukazivati na oštećenje olfaktornog korteksa. Obdukcijски nalaz jednog ispitanika pokazao je izraženu mikroglijalnu aktivnost (10).

Morfološke i funkcionalne promjene koje su detektirane navedenim metodama su najvjerojatnije posljedica aktivnosti imunološkog sustava. Citokinska oluja predstavlja skup kliničkih stanja uzrokovanih pretjeranim imunološkim reakcijama i prepoznata je kao vodeći uzrok teškog COVID-19 i post COVID-19 sindroma. Nedavne studije pokazale su da je oslabljen odgovor IFN-a tipa 1 u ranoj fazi infekcije COVID-19 igrao veliku ulogu u razvoju citokinske oluje, a različiti citokini poput IL-6 i IL-1 bili su uključeni u tešku kliničku sliku COVID-19 (11). Specifični citokinski profil pacijenata s COVID-19 može predvidjeti napredovanje bolesti i ishod. Tri citokina, interleukina 6 (IL-6), IL-10 i proteina 10 inducirano interferonom (IFN)- $\gamma$  (IP-10), identificirani su kao najvažniji markeri za napredovanje bolesti i predstavljaju jedinstveni citokinski COVID-19 profil (12). U drugim virusnim infekcijama, razine IP-10 brzo su povišene i brzo se vraćaju u normalu, ali kod COVID-19 IP-10 ostaje povišen tijekom cijelog tijeka bolesti. Citokinski i imunološki profili razlikuju se u simptomatskih i asimptomatskih pojedinaca, npr. IL-2 i IFN- $\gamma$  povišeni su u asimptomatskim slučajevima, dok su u simptomatskim slučajevima niski (13).

## **Neurološke manifestacije post COVID-19 sindroma**

Iako se COVID-19 primarno prezetira s respiratornim simptomima, sve se više prepoznaju neurološke manifestacije ove bolesti (14). Post- COVID 19 neurološki sindrom skup je neuroloških manifestacija koje se mogu pojaviti kratkoročno ili dugoročno, bilo nastankom de novo ili egzacerbacijom već postojećeg neurološkog poremećaja (15). Iako su dosad identificirana razna neurološka oštećenja u pacijenata koji su preboljeli COVID-19, veza između infekcije i neurološkog poremećaja još uvijek nije poznata (16). Kako je post COVID-19 sindrom multi organska bolest, poremećaji živčanog sustava mogu prezentirati sami ili udruženi sa simptomima drugih organskih sustava (17). Neurološke manifestacije post COVID-19 sindroma mogu biti uzrokovane disfunkcijom središnjeg živčanog sustava (CNS), perifernog živčanog sustava (PNS), autonomnog živčanog sustava (ANS) te također mogu nastati zbog disfunkcije ekstraneuralnih organa (18).

Dosad zabilježene neuropsihijatrijske manifestacije post-COVID 19 sindroma uključuju mišićnu slabost i ostale oblike miopatija, depresiju, anksioznost, poremećaje spavanja, posttraumatski stresni poremećaj, bol u mišićima, glavobolju, vrtoglavicu te perzistentnu anosmiju (19). Predloženo je da se kronični neurološki simptomi post COVID 19 sindroma klasificiraju u 4 skupine: (i) poremećaji kognicije, raspoloženja i sna; (ii) disautonomija; (iii) bolni sindromi; te (iv) značajna intolerancija tjelesne aktivnosti i umor (20).

Umor je najčešće prijavljen simptom post COVID-19 sindroma, a 85% pacijenata iskusilo je četiri ili više neuroloških simptoma od kojih je najčešći tzv. „brain fog“- kolokvijalni naziv za dugotrajne kognitivne poteškoće (21).

### **Poremećaji kognicije, raspoloženja i sna**

#### **Kognitivne smetnje**

Kognitivne su smetnje, dosad rijetko istraživana manifestacija post COVID-19 sindroma. Istraživanje provedeno u Wuhanu pokazalo je da pacijenti oboljeli od COVID-a 19

neovisno o težini oboljenja, šest mjeseci po ozdravljenju imaju lošije kognitivne ishode od zdravih pojedinaca. Ovo ukazuje da infekcije virusom SARS-CoV-2 može imati dugoročan utjecaj na kognitivne funkcije, ponajprije u pacijenata s teškim oblikom bolesti (22). Kohortno istraživanje iz Bergena pokazalo je da 18% pacijenata koji su preboljeli COVID-19 razvije kognitivne tegobe, a posebno je zabrinjavajuća činjenica da je čak 11% ispitanika u dobi od 16-30 godina također razvilo smetnje kognicije čineći ovo važnim javnozdravstvenim problemom (23). „Brain fog“ je jedna vrsta kognitivnog oštećenja koje je obilježeno „maglovitim stanjem uma“ te uključuje manjak intelektualne jasnoće, slabiju koncentraciju, mentalni zamor i anksioznost (24). U istraživanje provedenom u Iranu 7,2% žalilo se na „brain fog“, a čimbenici povezani s većim rizikom za razvoj ovog poremećaja bili su ženski spol, respiratorne tegobe odmah po početku infekcije te hospitalizacija u jedinicama intenzivnog liječenja (25).

Disegzekutivni sindrom najčešće je povezan s patologijom frontalnog režnja i obilježen je simptomima poput poremećaja paže i teškoća pri planiranju, apstraktnom mišljenju, kontroli ponašanja i orijentaciji (26). Ovaj je sindrom u uočen kod dijela pacijenata koji su preboljeli COVID-19 te se najčešće očitovao poremećajem pažnje, dezorijentacijom i lošim motornim odgovorom na naredbu (27).

Predloženo je nekoliko hipoteza o mehanizmu nastanka kognitivnih tegoba i „brain fog-a“. Prva hipoteza smatra da iako SARS-CoV-2 ne inficira CNS direktno ipak dolazi do aktivacije mikroglia stanica i produženog normalnog upalnog odgovora (28). Druga hipoteza smatra da sistemni upalni odgovor prelazi krvo moždanu barijeru čime dolazi do infekcije u središnjem živčanom sustavu što rezultira promjenama moždanih stanica sličnim onim u neurodegenerativnih bolestima poput Alzheimerove bolesti. Treća teorija smatra da upala živčanog sustava nakon virusne infekcije dovodi do agregacije tau proteina što rezultira neurodegenerativnim promjenama (29).

Postoje neurofiziološki dokazi znatnog oštećenja GABA-ergičkih intrakortikalnih krugova u pacijenata preboljelih COVID-19. Ovo se očituje nizom centralnih i perifernih neuroloških manifestacija uključujući kronični umor i poremećaje izvršnih funkcija (disegzekutivni sindrom) (30).

### **Poremećaji raspoloženja**

Iako se veći dio istraživanja posljedica COVID-a 19 fokusirao na tjelesne posljedice infekcije, postoje dokazi da COVID-19 ima značajnu ulogu u razvoju psihijatrijskih i neuropsihijatrijskih poremećaja (31). Dokazi upućuju na povezanost većeg broja simptoma infekcije COVID-19 s klinički značajnim razinama depresije, anksioznosti i post-traumatskog stresnog poremećaja. Valja napomenuti da su spomenuti psihijatrijski poremećaji nastali de novo ili su neovisni o već postojećim psihijatrijskim dijagnozama. Smatra se da skupina pacijenata s blagim COVID-19, ali s većim brojem simptoma ima veći rizik za razvoj jedne od psihijatrijskih manifestacija post COVID-19 simptoma te bi zbog toga trebala biti pod nadzorom nakon preboljenja infekcije (32).

### **Poremećaji spavanja**

Poremećaji spavanja česti su u odrasloj populaciji i najčešće su povezani sa smanjenom kvalitetom života. Pacijenti oboljeli od ovih poremećaja mogu se kategorizirati u tri skupine: pojedinci s problemima pri zaspivanju, pojedinci s poremećajima ponašanja i pokreta u snu te pojedinci s ekscisivnom dnevnom pospanošću. Nesanica je najčešći poremećaj spavanja te je definirana teškoćama usnivanja, održavanja sna ili njihovom kombinacijom (33).

Prevalencija poremećaja spavanja tijekom pandemije COVID-19 je visoka te zahvaća približno 40% populacije. Pacijenti s aktivnom infekcijom COVID-19 imaju veću prevalenciju problema sa spavanjem (34). Postoji nekoliko studija koje su zabilježile nesanicu kao jedan od simptoma post COVID 19 sindroma. Šestomjesečna studija praćenja iz Kine pokazala je da čak

26% sudionika ima poteškoće sa spavanjem nakon oporavka od COVID-19 (35). Pacijenti s COVID-19 ili s trajnim simptomima povezanim s post COVID-19 sindromom pokazali značajno višu stopu nesanice od ispitanika koji nikada nisu imali COVID-19. Može se nagađati da na kvalitetu sna negativno utječe i opća teška situacija pandemije, kao i mjere nacionalne sigurnosti koje se primjenjuju kako bi se spriječilo širenje zaraze. (36)

### **Disautonomija**

Autonomni živčani sustav kompleksa je mreža živčanih vlakna koja potječu iz mozga, moždanog debla, leđne moždine te srca koja regulira živčani i fiziološki odgovor na unutarnje i vanjske okolišne čimbenike (37). Disautonomija se definira kao nedostatak ili prevelika aktivnost simpatičke ili parasimpatičke komponente autonomnog živčanog sustava. Ovaj poremećaj ima širok spektar simptoma te uključuje nestabilan krvni tlak, ortostatsku hipotenziju, impotenciju, disfunkciju mokraćnog mjehurata poremećaj pokretljivosti crijeva. Disautonomija može biti akutna i kronična te reverzibilna i progresivna. Često se javlja u kombinaciji s raznim drugim bolestima kao što su diabetes mellitus, alkoholizam, Guillian-Barre sindrom te Parkinsonova bolest (38).

Autonomni živčani sustav, također može biti zahvaćen infekcijom COVID 19 te se disautonomija može pokazati kao jedna manifestacija post COVID 19 sindroma. Ortostatska hipotenzija (OH) i sindrom posturalne tahikardije (POTS) najčešće su manifestacije zahvaćenosti autonomnog živčanog sustava nakon SARS-CoV-2 infekcije, ali se smatra da i drugi dijelovi ovog sustava mogu biti zahvaćeni. Studija provedena na osobama koje su preboljele COVID-a sa ili bez neuroloških manifestacija otkrila je da se većina ispitanika žalila na disautonomne simptome. Ortostatska netolerancija, sudomotoričke, gastrointestinalne i pupilomotorne abnormalnosti često su prijavljivane kao komplikacije COVID-19. Ostale disfunkcije uključuju smanjenu toleranciju na uvjete okoline i seksualna oštećenja (39).



## **Bolni sindromi**

### **Parestezije**

Parestezije su osjećaj peckanja ili utrnulosti koji se obično osjeća u šakama, rukama, nogama ili stopalima, ali se može pojaviti u drugim dijelovima tijela. Ovakve se senzacije najčešće pojavljuju bez upozorenja, bezbolne su te se opisuju kao trnci ili utrnulost, osjećaj puzanja po koži ili svrbež. (40)

Parestezije koje traju duže vrijeme mogu biti simptom velikog broja poremećaja kao što su moždani udar, tumori te multipla skleroza. Uklještenje živca, prilikom kojeg se živac komprimira ili ograničava obližnjim tkivima može izazvati paresteziju praćenu bolom. COVID-19 također može uzrokovati parestezije kod nekih ljudi, ali ih je teško predvidjeti (41). Prema istraživanjima parestezije se mogu javiti u čak 60% nehospitaliziranih pacijenata koji boluju od post COVID-19 sindroma (21).

### **Neuropatska bol**

Neuropatska bol definira se kao bolno stanje uzrokovano neurološkim oštećenjem ili bolesti. Najčešće nastaje kao posljedica specifičnih endokrinih disfunkcija (bolna dijabetička periferna neuropatija), virusnih infekcija (herpetična neuralgija), traume (ozljede kralježnične moždine) ili određenih terapijskih postupaka (periferna neuropatija uzrokovana kemoterapijom) (42). Neuropatska bol zabilježena je kao značajna manifestacija nekih virusnih infekcija poput varicella zoster virusa (VZV), virusa humane imunodeficijencije (HIV), Epstein-Barr virusa (EBV), citomegalovirusa (CMV), enterovirusa te nekih tropskih virusa. Valja spomenuti da je neuropatska bol zabilježena i kod pacijenta koji su preboljeli SARS, uzrokovan jednim od virusa iz obitelji corona virusa (43).

Uloga neuropatske boli vrlo je važna pri razmatranju kronične boli nakon COVID 19 te se ona može manifestirati kao Guillain-Barreov sindrom, miopatija, polineuropatija, ozljeda perifernih živaca te drugi oblici periferne ili centralne neuropatije. Međutim, neuropatska bol većinom je povezana s hospitalizacijom na jedinicama intenzivnog liječenja. Neuropatska bol nakon hospitalizacije na odjelu intenzivnog liječenja pripisuje se produljenom vremenu provedenom u ležećem položaju, nedostatku pokretljivosti, neuromuskularnim blokovima, atrofiji mišića, komplikacijama zbog zahvata kao što su postavljanje torakalnih drenova ili traheotomija, miopatija kritične bolesti i polineuropatija (44).

Što je veće izlaganje štetnom učinku virusa, bilo kroz dulje trajanje infekcije COVID-19 ili teži oblik infekcije, to je veća vjerojatnost nastanka posljedične neuropatske boli. Stoga, rano i odgovarajuće liječenje usmjereno na upalne medijatore potaknute virusom SARS-COV-2 može smanjiti rizik od neuropatske boli u oporavljenih pacijenata (43).

### **Glavobolja**

Glavobolja je simptom koji se javlja u akutnoj fazi infekcije virusom SARS-CoV-2. Nakon akutne faze bolesti COVID-19, dio pacijenata nastavio je patiti od trajnih glavobolja, nisu se u potpunosti oporaviti ili su se žalili na glavobolju s odgođenim početkom. Ova se vrsta glavobolje naziva post COVID 19 glavobolja (45). Post COVID-19 glavobolja uključuje složeni spektar prezentacija, uključujući kronizaciju već postojeće migrene, kasno nastalu novu perzistentnu glavobolju ili glavobolju nalik migreni bez prethodne povijesti. Nadalje, neki pacijenti pokazuju dodatne simptome kao što su umor, nesanica, oštećenje pamćenja, vrtoglavica itd.(46) Glavobolja nakon COVID-a obično je imala značajke tenzijske glavobolje (47). Nedavno je istraživanje pokazalo da je glavobolja najčešći neurološki nalaz povezan s COVID-19. Ukupna prevalencija glavobolje nakon COVID-a smanjuje se nakon akutne faze i ostaje stabilna u različitim fazama post-COVID sindroma tijekom prvih 6 mjeseci. Vremenski

tijek sličan je u hospitaliziranih i nehospitaliziranih pacijenata s COVID-om 19 što podržava pretpostavku da je glavobolja uobičajeni post-COVID simptom koji se javlja kod pacijenata s teškim oblikom bolesti, ali i kod onih s blagim i umjerenim (48).

### **Mišićno-koštani simptomi**

Pokazalo se da COVID-19 utječe na više različitih organa, uključujući mišićno-koštani sustav, uzrokujući simptome kao što su umor, artralgija, mijalgija i slabost mišića, koji mogu potrajati tjednima ili mjesecima nakon završetka infekcije, utječući na svakodnevni život brojnih pojedinaca (49). Mijalgije i artralgije nisu vrlo specifične i mogu biti slučajna pojava, ali se isto tako mogu smatrati uobičajenim simptomom bilo koje virusne bolesti (50). Mijalgija je jedan od najčešćih simptoma post COVID-19 sindroma (51). Također, artralgija je rašireni simptom post COVID-19 sindroma. Prema nekim istraživanjima artralgija je najčešći dugotrajni simptom COVID-19. Jedan od pet pacijenata s post-COVID-19 sindromom pati od artralgije (52).

### **Kronični umor**

Sindrom kroničnog umora također se naziva i mijalgični encefalomijelitis (ME/CFS). To je dugotrajno stanje sa širokim rasponom simptoma. ME/CFS može utjecati na bilo koga, uključujući i djecu. Najčešće su javlja kod žena između 20 i 40 godina. Uobičajeni simptomi ME/CFS-a uključuju osjećaj konstantnog izrazitog umora- osobama je vrlo teško obavljati dnevne aktivnosti te se osjećaju umorno nakon odmora ili spavanja. Također potrebno im je duže vrijeme za oporavak nakon fizičke aktivnosti, imaju probleme sa spavanjem poput čestog buđenja tijekom noći te probleme s razmišljanjem, pamćenjem i koncentracijom (53).

Post COVID 19 umor definira se kao smanjenje tjelesnih i/ili mentalnih sposobnosti koje je posljedica promjena središnjih, psiholoških i perifernih čimbenika zbog bolesti COVID-19 (54). Nakon infekcije virusom SARS-CoV-2, umor se može razviti kao trajan simptom s

utjecajem na svakodnevno funkcioniranje, ali nije jasno koji klinički čimbenici tome pridonose. Međutim, postoje uvjerljivi dokazi da je umor nakon COVID-19 povezan s kognitivnim i neuropsihijatrijskim simptomima, među ostalim biološkim i psihološkim čimbenicima (55).

Pandemija COVID-19 pruža jedinstvenu priliku za istraživanje gorućih pitanja u vezi s mehanizmima koji pridonose razvoju umora nakon COVID-19. Očekuje se da će umor nakon COVID-19 imati dubok utjecaj na svakodnevno funkcioniranje, uključujući radnu sposobnost i kvalitetu života. Također se očekuje da će imati ekonomske implikacije zbog povećanog izostajanja s posla i potrošnje zdravstvene zaštite, kao što je ranije pokazano među pacijentima s zaraznim bolestima koje nisu COVID-19 (56).

### **Vrtoglavica i tinitus**

U budućnosti možemo očekivati veći broj pacijenata s vrtoglavicom nakon COVID-a, a diferencijalna dijagnoza akutne vrtoglavice trebala bi uključivati BPPV i vestibularni neuronitis kao posljedicu SARS-CoV-19 infekcije. BPPV predstavlja 17,1% vrtoglavica u općoj populaciji, dok se u starijih osoba taj udio penje na približno 50% . BPPV odgovoran je za 8% umjerenih ili teških vrtoglavice. Mogući uzrok BPPV-a nakon COVID-a mogao bi biti produženo mirovanje u krevetu jer je poznato da nedovoljno kretanje, najčešće zbog hiperkoagulabilnosti, može dovesti do rupture otolita (57).

Istraživanja su pokazala da je vrtoglavica nakon COVID-19 statistički značajno češća kod žena mlađih od 60 godina, a prava vrtoglavica bila je prisutna samo u sudionika mlađih od 60 godina. Raspon trajanja prave vrtoglavice za sudionike bio je 1 do 5 dana s medijanom od 3 dana. Za vrijeme trajanja vrtoglavice, raspon je bio od 2 do 13 dana s medijanom od 6 dana (58).

Još uvijek nije potvrđeno tko može razviti tinitus nakon COVID-19. Ovaj poremećaj može zahvatiti gotovo svaku dobnu skupinu. Čimbenici COVID-19 koji su mogli pridonijeti

razvoju tinitusa nejasni su. Ozbiljnost simptoma COVID-19 također je varira, što je rezultiralo time da su neke osobe hospitalizirane, ventilirane i liječene, dok su drugiliječeni kod kuće. Ni iz jedne studije nije jasno da li je ozbiljnost infekcije ili liječenja za COVID-19 povezana s težinom, pojavom ili trajanjem tinitusa (58).

### **Poremećaji mirisa i okusa**

Kvalitativne olfaktorne (mirisne) disfunkcije česta su nuspojava nakon virusne bolesti te znatno utječu na kvalitetu života. Pojavljuju se dokazi da su gubitak okusa i mirisa uobičajeni simptomi COVID-19 koji se mogu pojaviti i potrajati dugo nakon početne infekcije.(59) Iako je veći dio ljudi povratio miris i okus u roku od nekoliko tjedana, oko 10% ljudi prijavilo je trajne probleme uključujući anosmiju (gubitak mirisa), hiposmiju (smanjen miris), parosmiju i fantazomiju kao i disgeuziju (izobličenje osnovnih okusa kao što su slano, slatko, kiselo i gorko) te smanjena kemesteza (kemijska osjetljivost koja se doživljava kao osjećaji kao što su pečenje od čilija, hlađenje mente ili toplina đumbira) (60).

Parosmija ili promjena kvalitete mirisa trenutno se smatra jednim od simptoma post COVID-19 sindroma. Nedavna su izvješća otkrila da je velik broj pacijenata s gubitkom mirisa ili anosmijom ponovno dobio osjet mirisa, ali je osjet bio iskrivljen npr. aroma kave počela mirisati poput benzina, a ukusna jela mirisala su na pokvarenu hranu ili smeće (61).

## **SVRHA RADA**

U ovom istraživanju prikupljeni su podaci bolesnika pregledanih u post COVID ambulanti Klinike za neurologije Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Cilj ovog rada bio je utvrditi učestalost i karakteristike neuroloških simptoma post COVID-19 sindroma te koje su dijagnostičke i terapijske mjere poduzete pri obrađivanju ovih pacijenata.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Prilikom izrade ovog diplomskog rada prikupljeni su podaci za 243 bolesnika pregledanog u neurološkoj post COVID-19 ambulanti u razdoblju od 11. svibnja 2021. do 22. ožujka 2022. Kako bi bili uključeni u istraživanje ispitanici su morali ispunjavati nekoliko kriterija. Prvi uključni kriterij bila je preboljena COVID-19 bolest dokazana pozitivnim PCR testom na SARS-CoV.-2 ili brzim antigenskim testom napravljenim od strane medicinskih djelatnika. Drugi je uključni kriterij bio neurološki simptomi koji se nastavljaju na akutnu COVID-19 bolest ili simptomi koji nastaju nakon smirenja akutne infekcije. Isključni kriteriji bili su simptomi koji nisu jasno neurološki, bolesnici koji nisu preboljeli COVID-19 te simptomi koji se javljaju nakon cijepljenja jednim od cjepiva protiv virusa SARS-CoV-2 (tablica 1).

UKLJUČNI KRITERIJI	ISKLJUČNI KRITERIJI
Dokazana preboljena COVID-19 bolest	Nedokazana ili nepreboljena COVID.19 bolest
Neurološki simptomi se nastavljaju na akutnu infekciju	Simptomi nakon cijepljenja protiv virusa SARS-CoV-2
Neurološki simptomi nastaju nakon preboljenja akutne infekcije	Simptomi nisu jasno neurološki

**Tablica 1: Uključni i isključni kriteriji pri odabiru ispitanika**

Od ukupno 243 ispitanika 8 je isključeno na temelju toga što nisu preboljeli COVID-19 infekciju, dok je još 8 isključeno jer su se simptomi javili po cijepljenju protiv virusa SARS-CoV-2. Jedan ispitanik prezentirao se sa simptomima post COVID-19 sindroma, ali i s

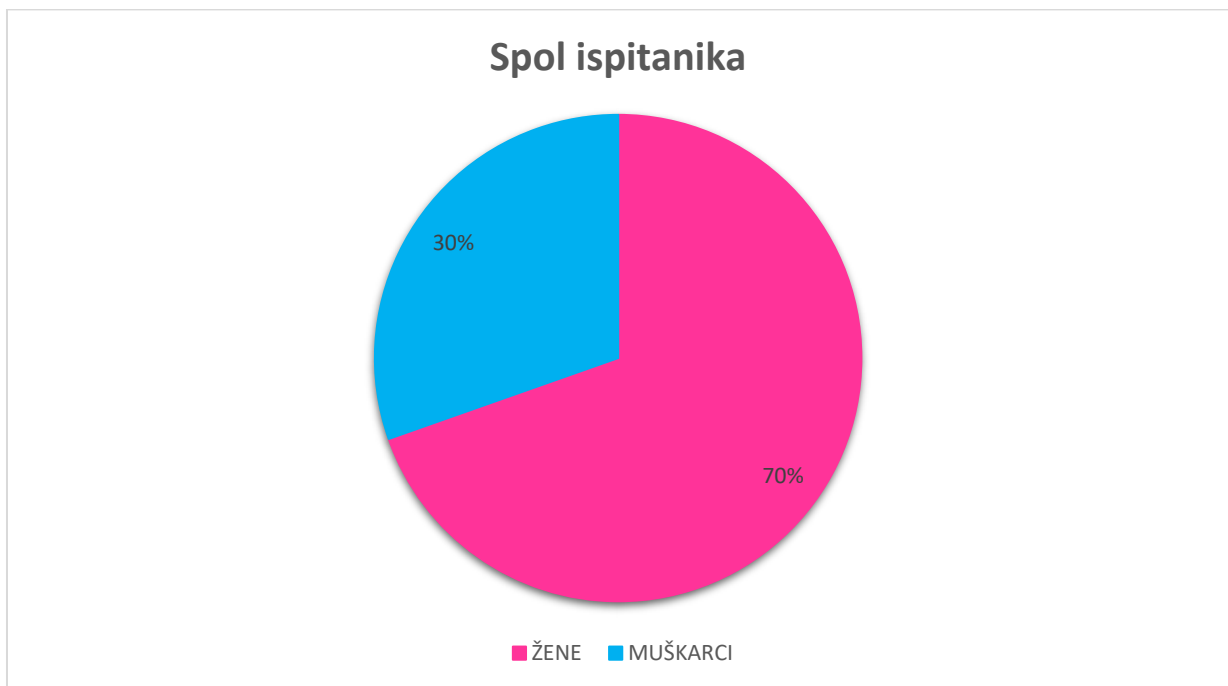
nuspojavama cjepiva te su kod njega simptomi nastali nakon cijepljenja isključeni. Konačno 227 pacijenata ispunilo je uključne kriterije te je na temelju toga uključeno u analizu podataka.

Prikupljeni podaci uključivali su dob, spol, opis simptoma, vrijeme proteklo od infekcije do nastanka post COVID-19 simptoma, je li bila potrebna hospitalizacija zbog infekcije te preporučne dijagnostičke i terapijske mjere. Statistički podaci obrađivani su u računalnim programima Microsoft Excel koristeći deskriptivnu statistiku. Istraživanje odobreno od strane etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

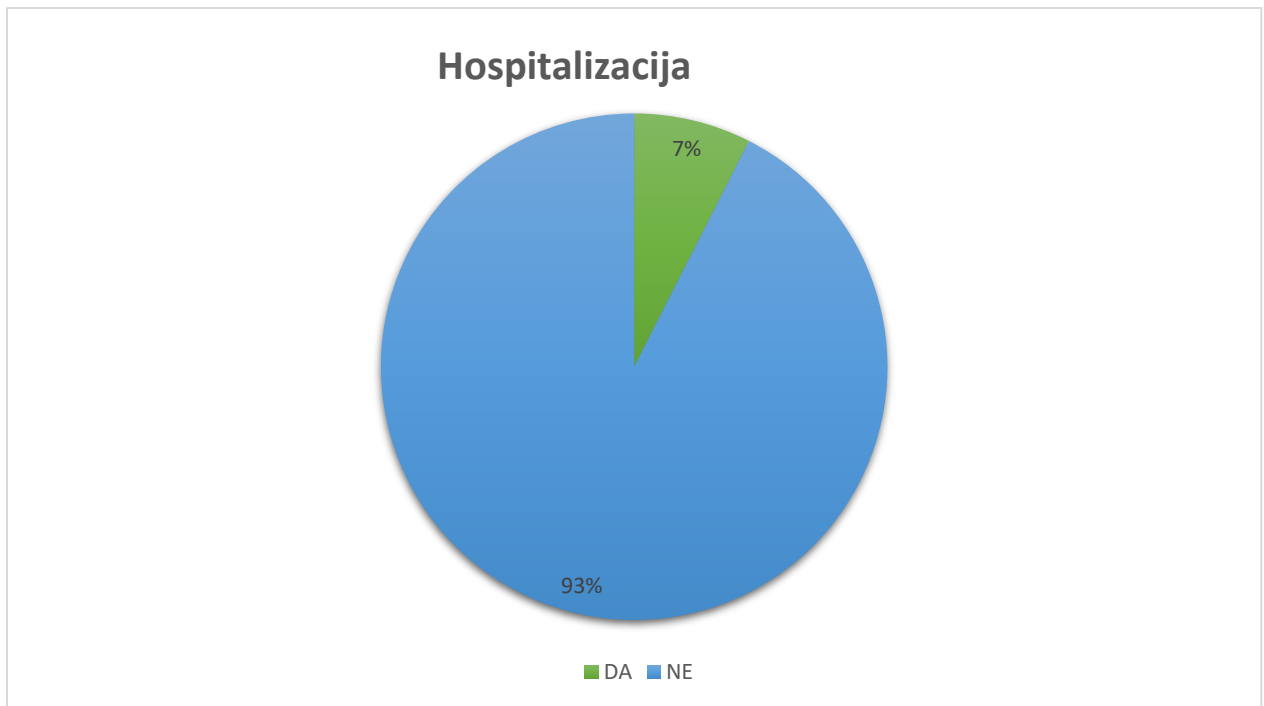


## REZULTATI

Analizirani su podaci za 227 ispitanika s neurološkim post COVID-19 simptomima. Od toga su 158 ispitanika (70%) bile žene, 69 ispitanika (30%) bili su muškarci (Slika 1). Srednja dob svih ispitanika bila je  $51,89 \pm 15,67$  godina. Žene su u prosjeku bile nešto mlađe od muškaraca sa prosječnom dobi od  $50,73 \pm 15,17$  godina. Srednja je dob muškaraca bila  $54,13 \pm 16,58$  godina. 17 je ispitanika bilo hospitalizirano zbog COVID-19 infekcije što čini 7% ispitanika, ostalih 210 ispitanika preboljelo je lakši oblik bolesti (slika 2).

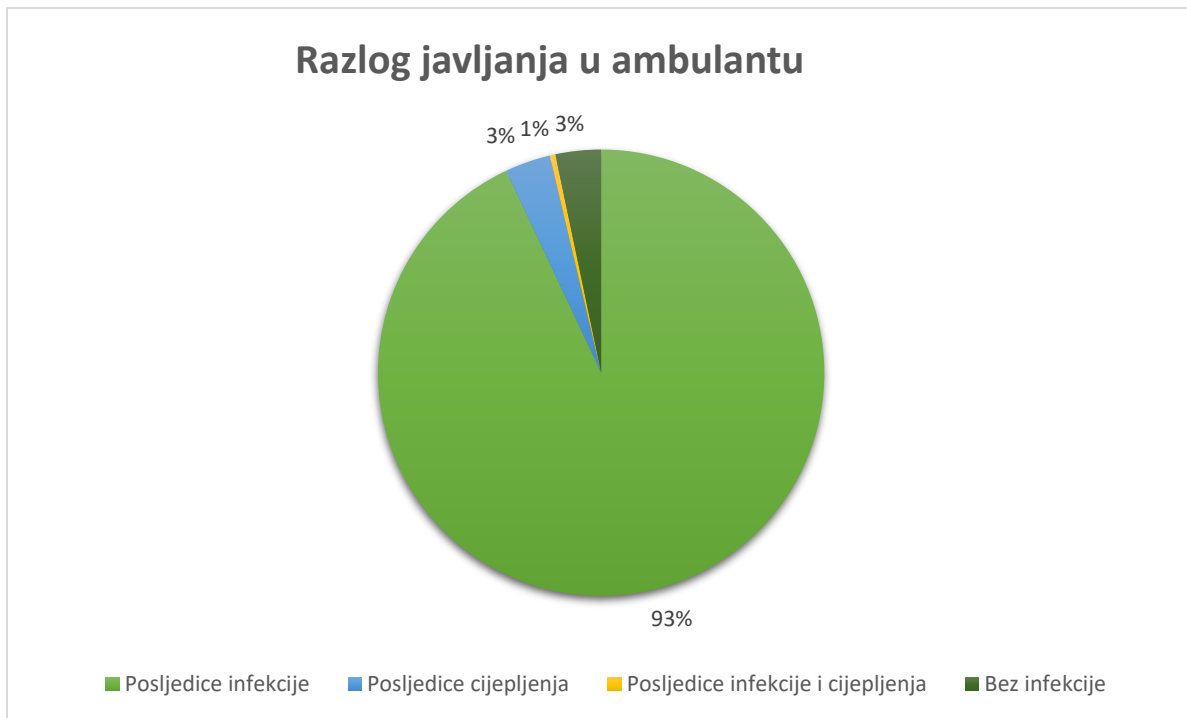


**Slika 1: Raspodjela ispitanika po spolu**



**Slika 2: Udio hospitaliziranih ispitanika**

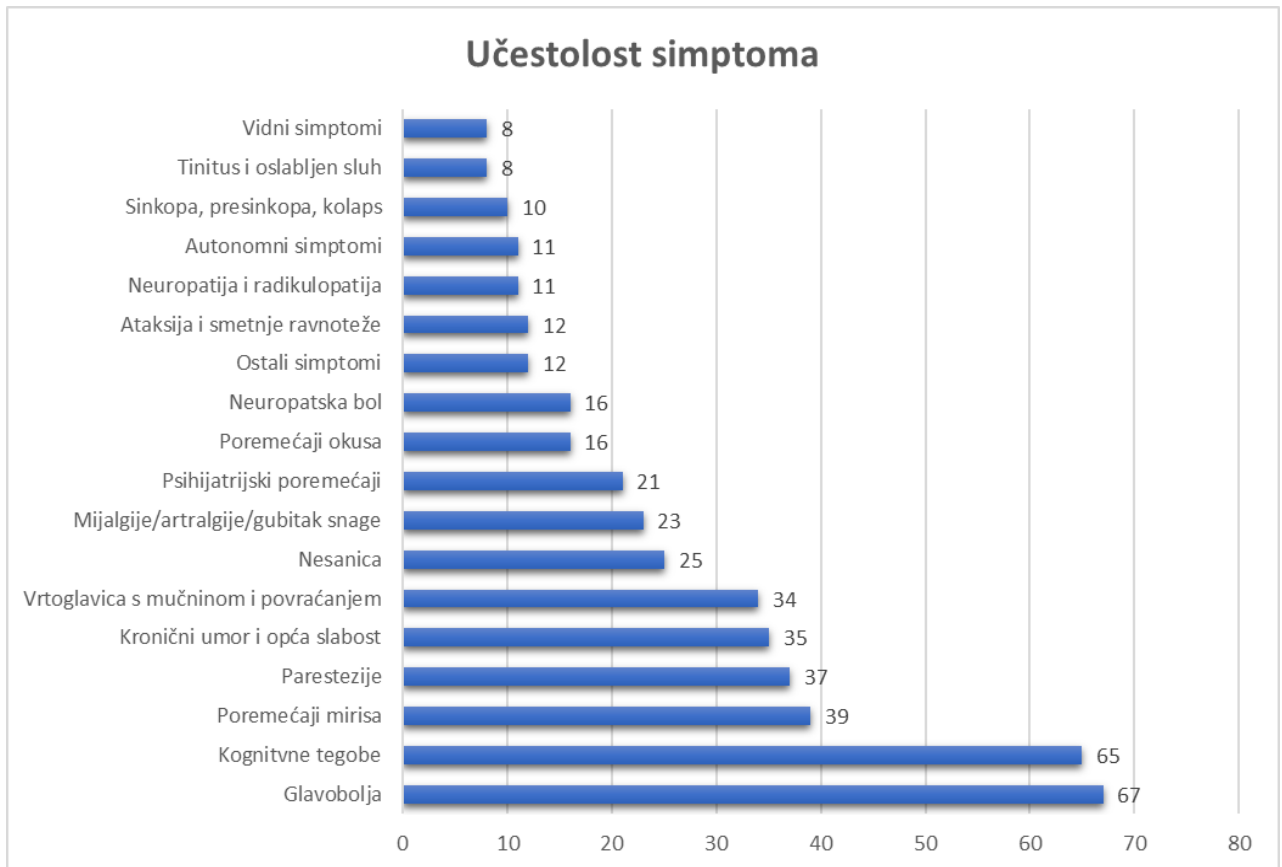
226 pacijenta javilo se u neurološku post COVID-19 abulantu u Rijeci zbog posljedica bolesti COVID-19 što 93% svih prikupljenih podataka. Jedna osoba javila se zbog istodobnih posljedica infekcije i cijepljenja, dok se 8 ispitanika žalilo na posljedice cjepiva protiv virusa SARS-CoV-2. 8 ispitanika javila se ambulantu zbog neuroloških problema koji su nastali nevezano uz COVID-19 (Slika 3). U analizu simptoma uključeni su bili samo ispitanici čiji su simptomi bili direktna posljedica infekcije virusom SARS-CoV-2 (uključujući i ispitanika s istodobnim posljedicama infekcije i cijepljenja pri čemu su simptomi cijepljenja isključeni).



**Slika 3: Razlog javljanja ispitanika u neurološku post COVID-19 ambulantu u Rijeci**

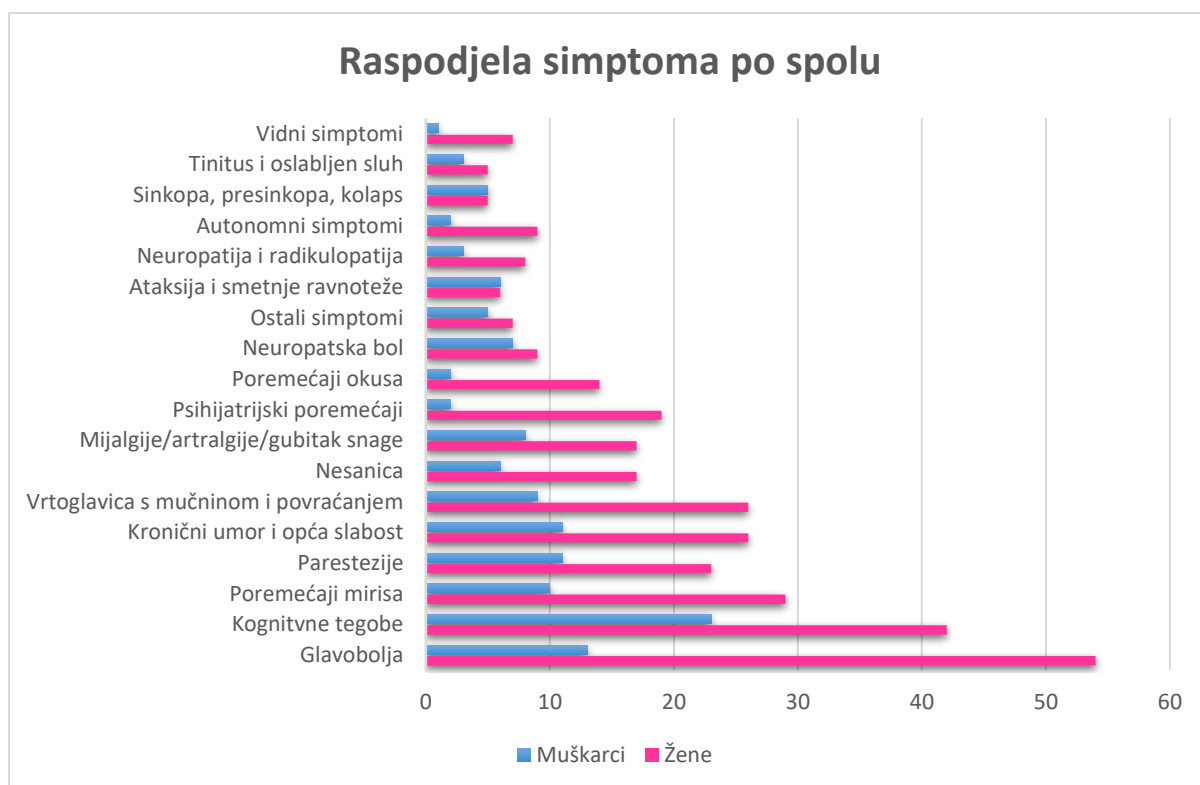
Većina ispitanika prezentirala se s više simptoma zbog čega je simptoma više nego ispitanika. Najčešći su simptomi glavobolja prisutna u 30% i kognitivne tegobe prisutne u 29% ispitanika. Sljedeći su po učestalosti poremećaji mirisa (17%), parestezije (16%), kronični umor (15%) te vrtoglavica povezana s mučninom i povraćanjem (15%). Nesanica je bila prisutna u 11% ispitanika, dok se 10% ispitanika žalilo na mijalgije i artralgijske s gubitkom s snage. Psihijatrijski poremećaji uključujući depresiju, anksioznost i promjene raspoloženja bili su prisutni u 9% ispitanika. Poremećaji ukusa i neuropatska bol bili su prisutni u jednakom broju ispitanika (7%). Ataksija i smetnje ravnoteže bile su prisutne u 5% ispitanika jednako kao neuropatija i radikulopatije te autonomni simptomi. Sinkopa, pesinkopa i kolaps zbog sličnosti simptoma grupirani su u jednu skupinu te su bili prisutni u 10 pacijenata što čini približno 4% ispitanika. Vidni i slušni simptomi (uključujući tinitus i oslabljen sluh) bili su prisutni u jednakom broju ispitanika, odnosno u približno 4% ispitanika. Ostali simptomi bili su prisutni u 5% ispitanika te su u ovi kategoriju bili svrstani tremor, hipoestezija, mioklonus i parcijalna epilepsija (Slika 4).

Prosječno vrijeme od nastupa infekcije do pojave simptoma post COVID-19 sindroma bilo je  $6,11 \pm 11,15$  tjedana.



**Slika 4: Učestalost simptoma u neurološkoj post COVID-19 ambulanti KBC-a Rijeka**

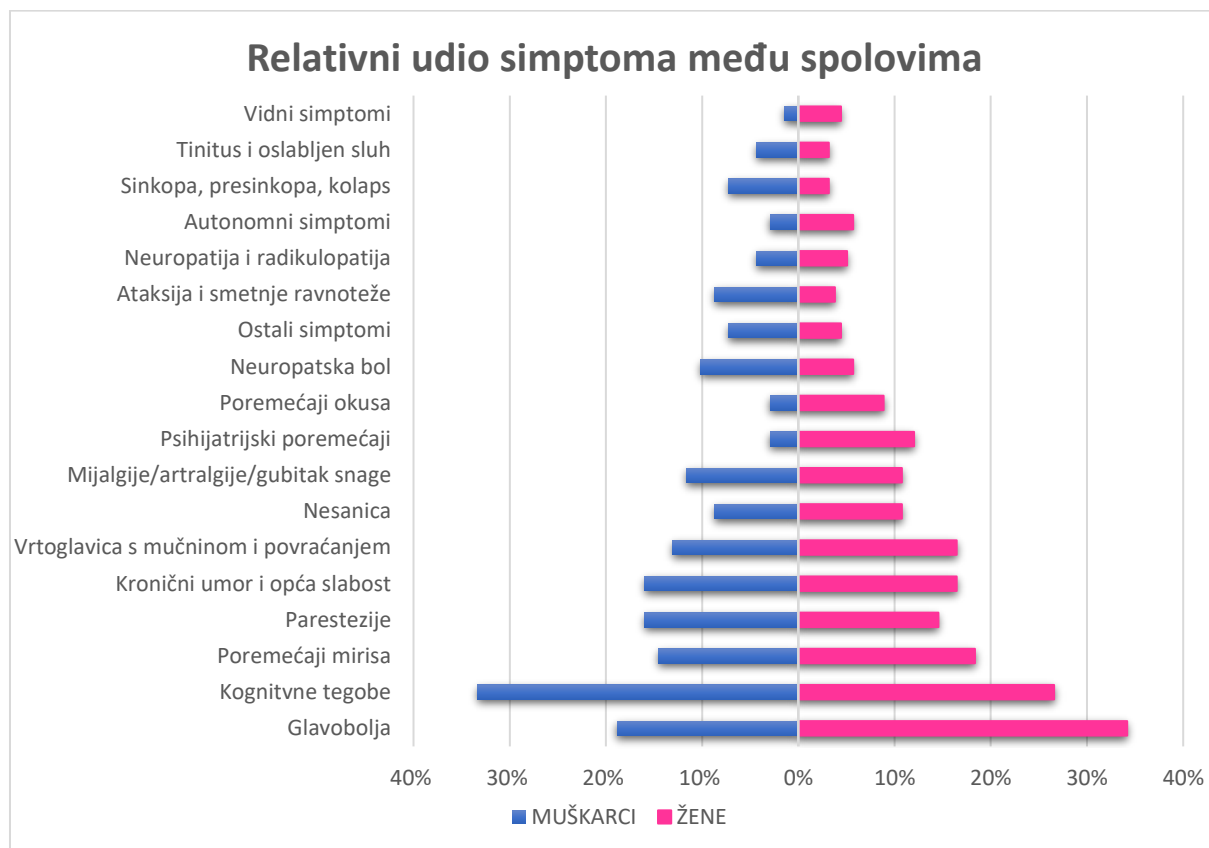
Prilikom raspodjele simptoma po spolu jasno je vidljivo da je broj gotovo svih simptoma znatno veći u žena. Jedini su izuzetci kategorije sinkopa, presinkopa, kolaps te smetnje ravnoteže i ataksija gdje je broj prijavljenih simptoma bio jednak u oba spola. Najčešće prijavljen simptom kod žene bila je glavobolja, dok su se muškarci najčešće žalili na kognitivne tegobe (Slika 5). Ovakvi se rezultati jednostavno mogu objasniti činjenicom da žene čine nešto više od dvije trećine ispitanika uključenih u ovu analizu. Zbog nejednake raspodjele ispitanika po spolu puno bolji uvid u razlike u učestalosti simptoma nam daje relativni udio simptoma među spolovima. (Slika 6).



**Slika 5: Učestalost simptoma s obzirom na spol**

Promatrajući relativne udjele može se primjetiti da postoje značajne razlike u učestalosti simptoma među spolovima. Muškarci su se češće od žene žalili na kognitivne tegobe koje je prijavilo 33% muškaraca i 27% žena, neuropatsku bol (10% muškarci, 6% žene), ataksiju i smetnje ravnoteže (9% muškarci, 4% žene), sinkopu, preinkopu i kolaps (7% muškarci, 3% žene) te kategoriju ostalih simptoma (7% muškarci i 4% žene). Kod žena češće su se javljale glavobolje zabilježene u 34% ispitanica, poremećaji mirisa (18% žene, 14% muškarci), vrtoglavica popraćena mučninom i povraćanjem (16% žene, 13% muškarci), psihijatrijski poremećaji (12% žene, 3% muškarci), nesanica (11% žene, 9% muškarci), poremećaji okusa (9% žene, 3% muškarci) te autonomni (6% žene, 3% muškarci) i vidni simptomi (4% žene, 1% muškarci). Dio simptoma javio se u podjednakoj učestalosti u oba spola. Takvi simptomi su parestezije (15% žene, 16% muškarci), kronični umor i opća slabost (16% u oba spola),

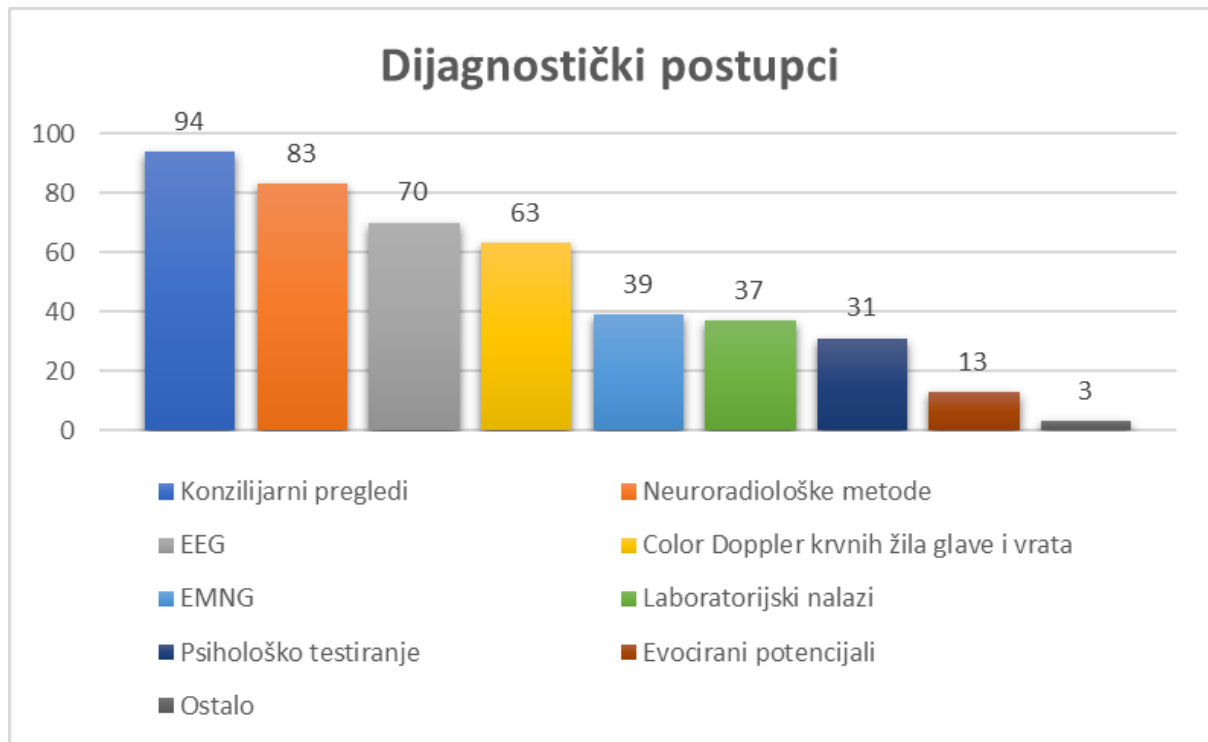
mijalgije i artralgijske s gubitkom snage (11% žene, 12% muškarci), neuropatija i radikulopatija (5% žene, 4% muškarci) te slušni simptomi (3% žene, 4% muškarci).



**Slika 6: Relativni udio simptoma među spolovima**

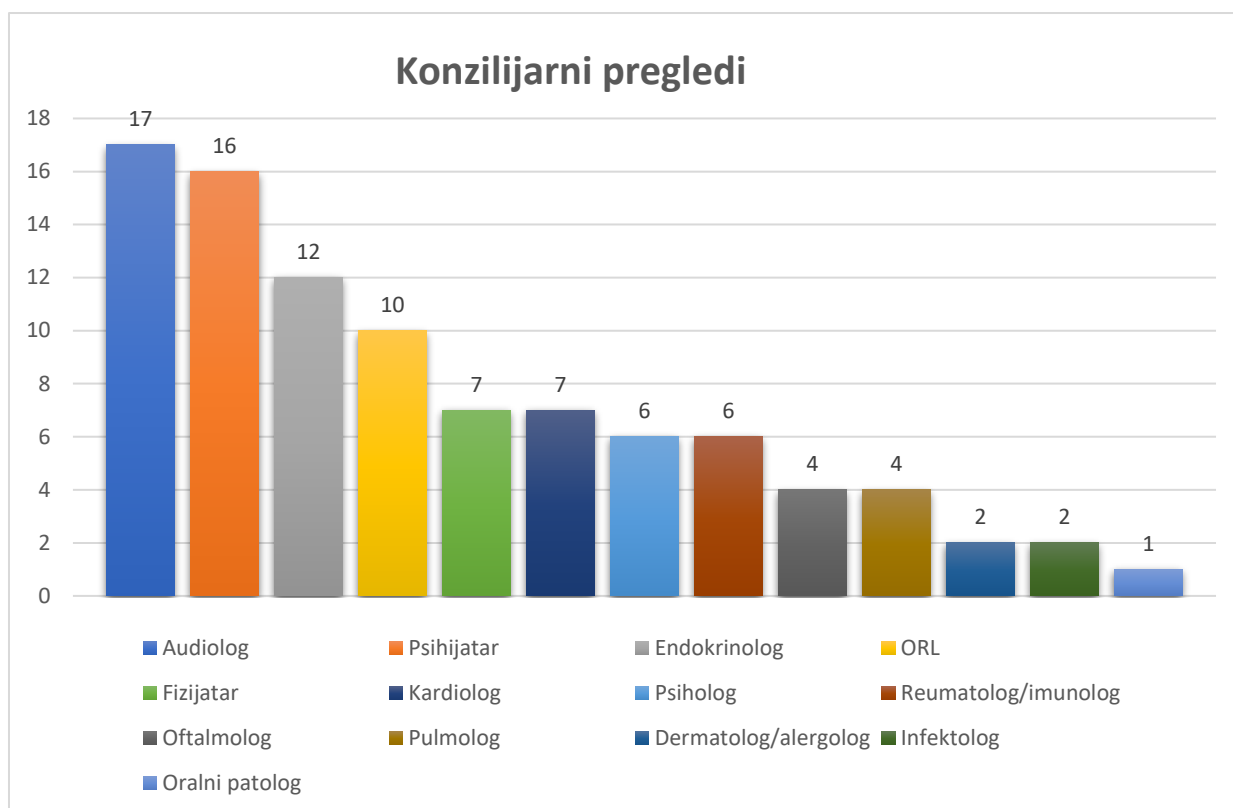
Većina ispitanika upućena je na veći broj dijagnostičkih pretraga te je zbog toga broj dijagnostičkih postupaka veći od broja ispitanika. Najčešće su ispitanici bili poslani na konzilijarne preglede specijalistima drugih grana medicine te to predstavlja 22% svih dijagnostičkih postupaka. Na konzilijarne preglede upućeno je 94 pacijenata što čini 41% svih ispitanika. Sljedeće su po učestalosti neuroradiološke metode na koje upućeno 37% ispitanika, EEG (31%) te Color Doppler krvnih žila glave i vrata (28%). 17% ispitanika upućeno je na EMNG, a 16% na laboratorijske pretrage krvi što je uključivalo barem jednu od pretraga poput kompletne krvne slike, hormona hipofize, hormona štitnjače, te koncentracije vitamina i minerala. 31 ispitanik (14%) upućeno je na psihološko testiranje, dok je 13 ispitanika (6%)

poslano na ispitivanje evociranjem potencijalima ( BAER, VEP i P300). Na ostale dijagnostičke postupke koji su uključivali elektroforezu, dnevnik glavobolje te upućivanje u drugu neurološku ambulantu upućeno je 3 ispitanika, odnosno 1% (Slika 7).



**Slika 7: Broj pacijenata upućenih na pojedini dijagnostički postupak**

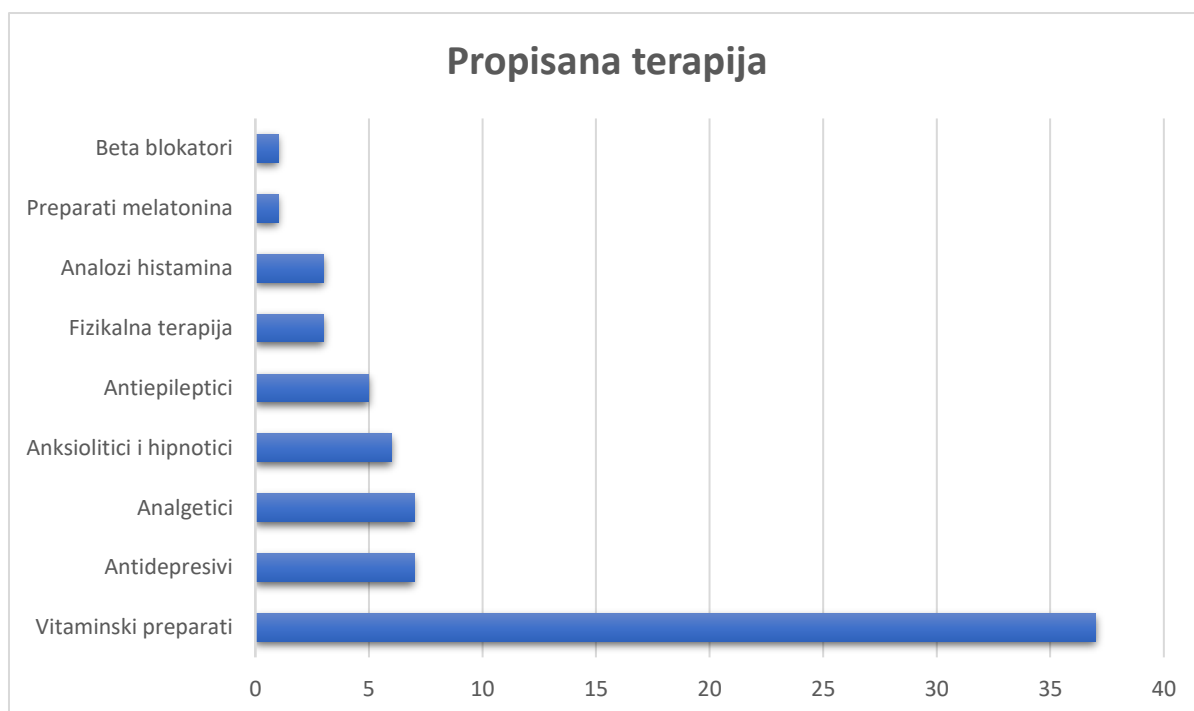
Najčešći specijalist kojem su ispitanici bili upućeni bio je audiolog te je njemu upućeno 17 ispitanika, nakon kojega odmah slijedi psihijatar kojem je upućeno 16 pacijenata. Ispitanici su još poslani endokrinologu (12 ispitanika), otorinolaringologu (10 ispitanika), fizijatru (7 ispitanika), kardiologu (7 ispitanika), psihologu (6 ispitanika), reumatologu/imunologu (6 ispitanika), oftalmologu (4 ispitanika), pulmologu (4 ispitanika), dermatologu/alergologu (2 ispitanika), infektologu (2 ispitanika) i oralnom patologu (1 ispitanik) (Slika 8).



**Slika 8: Specijalisti kojima su ispitanici upućeni**

Terapija je propisana za 52 ispitanika, od čega je 35 ispitanika bila propisana monoterapija, 16 pacijenata uzimalo je 2 lijeka, dok je jednom ispitanika propisana terapija s tri pripravka. Najčešće propisivana terapija su vitamiski pripravci koju su propisani 37 ispitanika (16%). Nakon njih slijede antidepresivi i analgetici koji su bili propisani 7 ispitanika. Anskiolitici i hipnotici propisani su za 6 ispitanika, antiepileptici za 5, dok su fizikalna terapija i analozi histamina propisani kao terapija za 3 ispitanika. Jednom su ispitaniku propisani preparati malatonina, te su jednom propisani beta blokatori (Slika 9).





**Slika 9: Terapija propisana ispitanicima**

## RASPRAVA

Prikazani su rezultati iz neurološke post COVID-19 ambulante KBC-a Rijeka za period od 11. svibnja 2021. do 22. ožujka 2022. Analizom 227 ispitanika utvrđeno je da je su glavobolja (30%) i kognitivne tegobe (29%) najčešće neurološke manifestacije post COVID-19 sindroma u KBC-u Rijeka. Ovakvi su rezultati očekivani s obzirom na to da su to jedni od najčešćih neuroloških poremećaja u općoj populaciji. Prema nekim istraživanjima od glavobolje pati 46% populacije (62), dok od kognitivnih tegoba dominantno boluje starija populacija te se smatra da mogu zahvaćati čak i do 70% populacije starije od 60 godina (63). Također, značajan dio pacijenata se žalio na poremećaje mirisa (17%), parestezije (16%), kronični umor (15%) te vrtoglavicu praćenu mučninom i povraćanjem (15%). Prema meta-analizi Lopez-Leone i suradnika najčešći neurološki simptomi post-COVID-19 sindroma upravo su kronični umor, glavobolja, kognitivne tegobe i poremećaji mirisa što je u skladu s podacima dobivenim u ovom istraživanju (64). Najveći broj istraživanja govori u prilog kroničnog umora kao najčešćeg simptoma post COVID-19 sindroma koji je prisutan u 32% do 58% pacijenta oboljelih od post COVID-19 sindroma (35,64–66), dok je prema rezultatima ovog rada to peti simptom po učestalosti u Kliničkom bolničkom centru Rijeka prisutan u tek 15% ispitanika. Sykes i sur. zaključuju da se simptomi neurološkog post COVID-19 sindroma mogu podijeliti u 3 grupe. Grupa A uključuje mijalgiju i kronični umor, grupa B loše raspoloženje, anksioznost i poremećaj spavanja, dok grupu C čine pacijenti s kognitivnim tegobama kognitivne tegobama (67).

Iz analize podataka vidljivo je da je dvostruko veći broj žena pregledan u neurološkoj post COVID-19 ambulanti što može ukazivati na veću učestalost post COVID-19 sindroma u žena. Multicentralno istraživanje Fernández-de-las-Peñasa i suradnika ukazalo je da je ženski spol povezan s većim rizikom za razvoj post COVID-19 sindroma s naglaskom na depresiju, anksioznost i poremećaje spavanja (68). Prema istraživanju Francesce Bai i suradnika žene

imaju čak tri puta veći rizik od dijagnostike post COVID-19 sindroma (69). Činjenica da je post COVID-19 sindrom učestaliji u žena može ukazivati na potencijalni doprinos autoimunosti pri razvoju ove komplikacije SARS-CoV-2 infekcije. (21) Prema dobivenim rezultatima kod pojedinih simptoma postoji jasna razlika u učestalosti između spolova. Tako su na primjer kod žena glavobolje bile gotovo dva puta nego kod muškaraca, poremećaji okusa bili su tri puta češći dok su psihijatrijski poremećaji bili čak četiri puta učestaliji, dok su kod muškaraca dvostruko češći bili simptomi poput neuropatske boli, smetnji ravnoteže te sinkope, presinkope i kolapsa. Prema dosad provedenim istraživanjima postoji razlika u preraspodjeli simptoma između spolova koja se ne slaže u potpunosti s rezultatima dobivenim u ovom istraživanju. Naime, prema dosadašnjim podacima u žene se češće javljaju kronični umor i psihički problemi(70,71). S druge strane postoje istraživanja u kojima spolna raspodjela simptoma nije pristuna, već se oni javljaju u podjednakim udjelima u oba spola (72,73). Dosad je proveden mali broj istraživanja koji se bavi spolnim razlika neurološkog post COVID-19 sindroma te postoji prostor za istraživanje ove teme.

Dijagnostički postupci obuhvaćaju su vrlo širok spektar pretraga od kojih su najčešći bili konzilijarni pregledi specijalista drugih grana medicine što je očekivano zbog polimorfnosti simpotoma post COVID-19 sindroma. Sljedeće su po učestalosti bile neuroradiološke metode te EEG i Color Doppler krvnih žila glave i vrata. S obzirom na činjenicu da su najčešći neurološki simpomi post COVID-19 sindroma upravo glavobolja i kognitivne tegobe, ove su dijagnostičke metode opravdano učestale. Neuroradiološke metode preporučuju se u svih bolesnika s glavoboljom i novim neurološkim deficitima, novom i iznenadnom teškom glavoboljom, HIV pozitivnim pacijentima s novom vrstom glavobolje i pacijentima starijim od 50 godina s novom glavoboljom (74) te su nedvojbeno je indicirane u bolesnika s akutnim početkom kognitivnog oštećenja i/ili brzim neurološkim pogoršanjem. (75) EEG se može koristiti za procjenu kognitivne funkcije. Istraživanja su pokazala da neobični EEG obrasci

postoje u bolesnika s Alzheimerovom demencijom i karakterizirani su smanjenjem snage alfa i beta valova te odgovarajućim povećanjem delta i theta valova u usporedbi s normalnim dobnim kontrolama (76). Rezultati koji iznenađuju su relativno mala učestalost psiholoških testiranja na koje je upućeno tek 14% pacijenata. Psihološko testiranje glavni je dijagnostički alat za procjenu kognitivnih funkcija (77) te je s obzirom na relativno visok udio ispitanika koji su se žalili na kognitivne tegobe bilo očekivano da će upravo to biti jedan od najčešćih dijagnostičkih postupaka.

Terapija najčešće nije propisivana te je je preporučena samo kod 23 % pacijenata. Najčešće propisivana terapija bili su vitaminski preparati nakon kojih slijede antidepresivi, analgetici i anksiolitici. Kako etiologija post COVID-19 sindroma još uvijek nije u potpunosti poznata, najčešće se terapija svodi na simptomatsko liječenje. Dakle, propisana terapija ponajviše ovisi o manifestacijama post COVID-19 sindroma. Istraživanje Zakire Naureen i suradnika ukazuje na moguće benefite korištenja multivitaminskih dodatak prehrani kod pacijenata oboljelih od post COVID-19 sindroma. Naime, vitaminski kompleksi, koji sadrže vitamine B grupe, vitamin C, vitamin D, acetil L-karnitin i hidroksitirozol, mogli bi biti ključni pri liječenju kroničnog umora. (78). Trenutno se nije pokazalo da niti jedan farmaceutski lijek ublažava simptome post COVID-19 sindroma, međutim, paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi mogu se koristiti za liječenje specifičnih simptoma kao što je vrućica i bol. (79) Izrada plana rehabilitacije može biti od pomoći nekim pacijentima te može uključivati fizikalnu i radnu terapiju, govornu i jezičnu terapiju te neurološku rehabilitaciju kognitivnih simptoma. Pretpostavlja se da postupni povratak tjelevoježbe ima povoljan učinak na olakšanje post COVID-19 simptoma (80). Pokazalo se da je rana rehabilitacija ključna za poboljšanje dugoročnog oporavka i funkcionalne neovisnosti pacijenata, stoga s rehabilitacijom treba započeti što je prije moguće. Program rehabilitacije mora biti personaliziran i usmjeren na rješavanje specifičnih problema pacijenta (81).

Ovo istraživanje ima niz ograničenja. Prvo, vremenski okvir za procjenu pacijenata nije bio standardiziran te su tako u istraživanje uključeni ispitanici s različitim vremenskim intervalima od preboljenja COVID-19. Zbog toga nije moguće procijeniti postoji li razlika u učestalosti javljanja post COVID-19 simptoma s obzirom na vrijeme proteklo od infekcije. Drugo, nedostatak kontrolnih pregleda ograničava mogućnost praćenja ishoda pacijenata te uspješnosti propisane terapije. Treće, kod ispitanika nisu uzeti podatci o već postojećim komorbiditetima. Ovo je vrlo značajno jer su istraživanja pokazala da osobe s većim brojem komorbiditeta imaju veći rizik za razvoj post COVID-19 sindroma (82). Konačno, nema podataka o cijepljenju ispitanika jednim od odobrenih cjepiva protiv virusa SARS-CoV-2 zbog čega se ne može istražiti utjecaj cijepljenja na razvoj post COVID-19 sindroma.

## ZAKLJUČAK

Obradom podataka iz neurološke post COVID-19 ambulante Kliničkog bolničkog centra Rijeka utvrđeno je 227 pacijenata s novonastalim neurološkim simptomima post COVID-19 sindroma. Pacijenti su se najčešće žalili na glavobolju i kognitivne tegobe te je u slučaju pojedinih simptoma bila jasno vidljiva spolna raspodjela simptoma. Od dijagnostičkih postupaka najčešći su bili konzilijarni pregledi te neuroradiološke metode što je u skladu s polimorfnošću simptoma i ukazuje na činjenicu da je za liječenje i dijagnostiku post COVID-19 sindroma potreban multidisciplinarni pristup. Terapija je prepisana samo malom dijelu ispitanika i u najvećem je dijelu bila simptomatska. Gledajući ukupne rezultate, ostavljeno je mnogo prostora za nastavak istraživanja. Potrebno je detaljnije istražiti razlike u spolnoj raspodjeli simptoma, obzirom na činjenicu da je dostupno vrlo malo takvih istraživanja. Također bilo bi zanimljivo ispitati utjecaj cijepljenja protiv COVID-19, kao najučinkovitije mjere prevencije, na učestalost i težinu simptoma post COVID-19 sindroma. Nameće se potreba za longitudinalnim praćenjem ispitanika kako bi se bolje razmijela dinamika nastanka i nestanka simptoma te kako bi se pronašla potencijalna uzročna terapija za liječenje ovog sindroma.

## SAŽETAK

**Cilj:** Utvrditi učestalost i karakteristike neuroloških simptoma post COVID-19 sindroma te koje su dijagnostičke i terapijske mjere poduzete pri obrađivanju ovih pacijenata

**Ispitanici i metode:** Prikupljeni su podaci za 243 bolesnika pregledanog u neurološkoj post COVID-19 ambulanti u razdoblju od 11. svibnja 2021. do 22. ožujka 2022. Uključni kriteriji bili su preboljena COVID-19 bolest, neurološki simptomi koji se nastavljaju na akutnu COVID-19 bolest ili nastaju nakon smirenja akutne infekcije. Isključni kriteriji bili su simptomi koji nisu jasno neurološki, bolesnici koji nisu preboljeli COVID-19 te simptomi koji se javljaju nakon cijepljenja protiv virusa SARS-CoV-2.

**Rezultati:** Analizirani su podaci za 227 ispitanika s neurološkim post COVID-19 simptomima (158 žena (70%) i 69 muškaraca (30%)). Srednja dob svih ispitanika bila je  $51,89 \pm 15,67$  godina. Većina ispitanika prezentirala se s više simptoma, a najčešći su glavobolja (30%), kognitivne tegobe prisutne (29%), poremećaji mirisa (17%), parestezije (16%), kronični umor (15%), vrtoglavica s mučninom i povraćanjem (15%) i nesanica (11%). Najčešće su ispitanici bili upućeni na konzilijarne preglede (41%), na neuroradiološke metode (37%), EEG (31%) te Color Doppler krvnih žila glave i vrata (28%). Terapija je najvećim dijelom bila simptomatska se su najčešće propisivani vitaminski pripravci.

**Zaključak:** Ovim istraživanjem utvrđeno je da se neurološki post COVID-19 sindrom češće javlja kod žena te da su generalno najčešći simptomi glavobolja i kognitivne tegobe, s čime su u skladu i najčešći dijagnostički postupci. Također, jasno je vidljiva spolna raspodjela simptoma koju bi trebalo dodatno istražiti. Nameće se potreba za longitudinalnim praćenjem ispitanika kako bi se bolje razmijela dinamika bolesti.

**Ključne riječi:** COVID-19, glavobolja, kognitivna disfunkcija

## **SUMMARY**

**Aim:** To determine the frequency and characteristics of neurological post COVID-19 syndrome and which diagnostic and therapeutic measures were used in the treatment of these patients.

**Subjects and methods:** Data were collected for 243 patients examined in the in the period from 11 May 2021 to 22 March 2022. Inclusion criteria were COVID-19 illness, neurological symptoms lasting after the recovery of COVID-19 or symptoms that occur after acute infection. Exclusive criteria were symptoms that were not neurological, patients who did not suffer from COVID-19, and symptoms that occurred after vaccination against the SARS-CoV-2 virus.

**Results:** Data for 227 subjects (158 women and 69 men) with neurological post COVID-19 symptoms were analyzed, with a mean age of  $51.89 \pm 15.67$  years. The majority of subjects presented with multiple symptoms, most often headache (30%), cognitive impairment (29%), loss of smell (17%), paraesthesia (16%), fatigue (15%), dizziness (15%) and insomnia (11%). Patients were most often referred for consultative examinations (41%), neuroradiological methods (37%) and EEG (31%). The therapy was mostly symptomatic. Vitamin preparations were most often prescribed.

**Conclusion:** This study found that neurological post-COVID-19 syndrome is more common in women and that generally the most common symptoma are headache and cognitive impairment, Most common diagnostic procedures are consistent with these findings. Also, the gender distribution of symptoms is clearly visible and should be further investigated. There is a need for longitudinal follow-up studys in order to better understand dynamic of disease.

**Key words:** COVID-19, headache, cognitive dysfunction



## LITERATURA

1. Pitanja i odgovori o bolesti uzrokovanoj novim koronavirusom [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pitanja-i-odgovori-o-bolesti-uzrokovanoj-novim-koronavirusom/>
2. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103268.
3. Post-COVID-19 syndrome: in it for the long haul. *EBioMedicine*. 2021 May 26;67:103424.
4. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102–7.
5. Montani D, Savale L, Beurnier A, Colle R, Noël N, Pham T, et al. Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls. *Eur Respir J*. 2021 Jul 8;58(1):2101090.
6. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 Nov 18;5(53):eabe8063.
7. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):168–75.
8. Zhang L, Zhou L, Bao L, Liu J, Zhu H, Lv Q, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Sep 6;6(1):1–12.

9. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697–707.
10. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021 Apr 3;awab009.
11. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):316–29.
12. Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1623–35.
13. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570.
14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767–83.
15. Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:219–25.
16. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. :1–11.

17. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601–15.
18. Orendáčová M, Kvašňák E. Possible Mechanisms Underlying Neurological Post-COVID Symptoms and Neurofeedback as a Potential Therapy. *Front Hum Neurosci.* 2022 Mar 31;16:837972.
19. Davis PB, Wang Q, Xu R. Reply to “Post-COVID 19 neurological syndrome: A new risk factor that modifies the prognosis of patients with dementia.” *Alzheimers Dement.* 2022 Mar;18(3):544.
20. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain.* 2021 Aug 16;144(12):3576–88.
21. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Mar 30;8(5):1073–85.
22. Liu YH, Wang YR, Wang QH, Chen Y, Chen X, Li Y, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 2021 Jul 19;16:48.
23. Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021;27(9):1607–13.
24. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2021 Sep 29;10.1111/cen3.12676.

25. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2021 Oct 24;10.1002/jmv.27404.
26. Ardila A, Lahiri D. Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1377–8.
27. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Apr 15;NEJMc2008597.
28. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Martin A, Ptacek R, Kream RM. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2021 May 10;27:e933015-1-e933015-4.
29. Pratt J, Lester E, Parker R. Could SARS-CoV-2 cause tauopathy? *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):506.
30. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Romanello R, Orтели P, Saltuari L, et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021 May;132(5):1138–43.
31. Pappa S, Barmparessou Z, Athanasiou N, Sakka E, Eleftheriou K, Patrinos S, et al. Depression, Insomnia and Post-Traumatic Stress Disorder in COVID-19 Survivors: Role of Gender and Impact on Quality of Life. *J Pers Med*. 2022 Mar 17;12(3):486.
32. Ismael F, Bizario JCS, Battagin T, Zaramella B, Leal FE, Torales J, et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study

in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Dec 20;111:110341.

33. Holder S, Narula NS. Common Sleep Disorders in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2022 Apr 1;105(4):397–405.

34. Jahrami H, BaHamam AS, Bragazzi NL, Saif Z, Faris M, Vitiello MV. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2021 Feb 1;17(2):299–313.

35. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study - PMC [Internet]. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833295/>

36. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare*. 2021 May 13;9(5):575.

37. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):692–707.

38. Eshak N, Abdelnabi M, Ball S, Elgwairi E, Creed K, Test V, et al. Dysautonomia: An Overlooked Neurological Manifestation in a Critically ill COVID-19 Patient. *Am J Med Sci*. 2020 Oct;360(4):427–9.

39. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol*. 2022;269(2):587–96.

40. Paresthesia | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/paresthesia>
41. How COVID-19 can damage all five senses [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.nationalgeographic.com/science/article/how-covid-19-can-damage-all-five-senses>
42. Mitsikostas DD, Moka E, Orrillo E, Aurilio C, Vadalouca A, Paladini A, et al. Neuropathic Pain in Neurologic Disorders: A Narrative Review. *Cureus*. 14(2):e22419.
43. Magdy R, Eid RA, Fathy W, Abdel-Aziz MM, Ibrahim RI, Yehia A, et al. Characteristics and Risk Factors of Persistent Neuropathic Pain in Recovered COVID-19 Patients. *Pain Med Off J Am Acad Pain Med*. 2021 Dec 21;pnab341.
44. Guerrero M, Castroman P, Quiroga O, Berenguel Cook M, Narvaez Tamayo MA, Venturoni L, et al. Pain Management and COVID-19: A Latin American Perspective. *Cureus*. 14(3):e23100.
45. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med*. 2021 May 4;8:653516.
46. Özkan E, Celebi Ö, Keskin Ö, Gursoy A, Gürsoy-Özdemir Y. Is Persistent Post-COVID Headache Associated With Protein-Protein Interactions Between Antibodies Against Viral Spike Protein and CGRP Receptor?: A Case Report. *Front Pain Res*. 2022 Apr 1;3:858709.
47. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2

infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021 Nov;41(13):1332–41.

48. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021 Aug 8;10.1111/ene.15040.

49. dos Santos PK, Sigoli E, Bragança LJG, Cornachione AS. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Front Physiol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 9];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2022.813924>

50. Bagaria V. Usual and Unusual Musculoskeletal Sequelae of COVID 19! *Indian J Orthop*. 2021 May 3;55(Suppl 2):518–9.

51. Akinci Ozyurek B, Sahin Ozdemirel T, Akkurt ES, Yenibertiz D, Saymaz ZT, Büyükyaylacı Özden S, et al. What are the factors that affect post COVID 1st month's continuing symptoms? *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14778.

52. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(2):337–48.

53. Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome (ME/CFS) [Internet]. *nhs.uk*. 2017 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/chronic-fatigue-syndrome-cfs/>

54. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020 Dec 19;10(12):1012.

55. Calabria M, García-Sánchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J Neurol.* 2022 Apr 30;1–10.
56. Verveen A, Müller F, Lloyd A, Moss-Morris R, Omland T, Penninx B, et al. A research agenda for post-COVID-19 fatigue. *J Psychosom Res.* 2022 Mar;154:110726.
57. Maslovara S, Košec A. Post-COVID-19 Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Case Rep Med.* 2021 Jun 1;2021:9967555.
58. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, Manchaiah V. The Impact of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Jun 23;10(13):2763.
59. Burges Watson DL, Campbell M, Hopkins C, Smith B, Kelly C, Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS ONE.* 2021 Sep 24;16(9):e0256998.
60. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses.* 2020 Jun 20;bjaa041.
61. Saniasiaya J, Narayanan P. Parosmia post COVID-19: an unpleasant manifestation of long COVID syndrome. *Postgrad Med J.* 2022 Mar;98(e2):e96–e96.
62. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia.* 2007 Mar 1;27(3):193–210.
63. Soleimani R, Shokrgozar S, Fallahi M, Kafi H, Kiani M. An investigation into the prevalence of cognitive impairment and the performance of older adults in Guilan province. *J Med Life.* 2018;11(3):247–53.



64. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144.
65. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022 Mar 15;434:120162.
66. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 May;28(5):657–66.
67. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Feb 11;1–7.
68. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 14;11(2):413.
69. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr 1;28(4):611.e9-611.e16.
70. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan 1;27(1):89–95.

71. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct 1;89:594–600.
72. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021 Mar 1;82(3):378–83.
73. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr 20;174(4):576–8.
74. Peretz A, Dujari S, Cowan R, Minen M. ACEP guidelines on acute nontraumatic headache diagnosis and management in the Emergency Department, Commentary on behalf of the Refractory, In-patient, Emergency Care section of the American Headache Society, reviewed and approved by the Board of Directors of the American Headache Society. *Headache*. 2020 Mar;60(3):643–6.
75. Evaluation of cognitive impairment and dementia - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=cognitive%20impairment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H15](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=cognitive%20impairment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H15)
76. Baker M, Akrofi K, Schiffer R, Boyle MWO. EEG Patterns in Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients. *Open Neuroimaging J*. 2008 Aug 12;2:52–5.
77. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Dementias®*. 2018 Dec 1;33(8):500–7.

78. Naureen Z, Dautaj A, Nodari S, Fioretti F, Dhuli K, Anpilogov K, et al. Proposal of a food supplement for the management of post-COVID syndrome. :7.
79. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl.* :1–18.
80. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>
81. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines.* 2021 Aug 5;9(8):966.
82. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Velasco-Arribas M, et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect.* 2021 Aug;83(2):237–79.

## **ŽIVOTOPIS**

Elena Hegna rođena je 17.9.1997. u Sisku. Osnovnu školu završila je u Poljani, u okolici Lipika 2012. godine nakon čega upisuje Prvu gimnaziju. 2016. godine završava srednju školu te upisuje Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci. U 2018. godini postaje demonstratorica na Katedri za fiziologiju , neurofiziologiju i imunologiju, a od 2020. godine preuzima i dužnost glavne demonstratorice, koju obnaša dvije godine zaredom. Tijekom studija sudjelovala je na nizu kongresa kao aktivni i pasivni sudionik.

## ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

**Predmet:** retrospektivno istraživanje

**Retrospektivna analiza vrste simptoma i ishoda pacijenata pregledanih u Postcovid ambulanti pri Klinici za neurologiju, KBC Rijeka**

**Glavni istraživač:** doc.prim.dr.sc. Vladimira Vuletić, dr.med.  
**Suradnici:** Valentino Rački, dr.med.  
Mario Hero, dr.med.  
Vita Komen, dr.med.  
Eliša Papić, dr.med.  
Elena Hegna  
Gloria Rožmarić

**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za neurologiju

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost rukovoditelja organizacijske jedinice

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA ODOBRENO**  
**SJEDNICA ODRŽANA: 29. travnja 2022.**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**

prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.  
doc.dr.sc. Viviana Avancini-Dobrović, dr.med.  
prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
prof.dr.sc. Danko Bakarčić, dr.med.dent.  
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/28  
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 29. travnja 2022.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Predsjednica povjerenstva  
prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.

