

KOGNITIVNE IN DUŠEVNE MOTNJE PRI OSEBAH PO COVID-19

COGNITIVE AND MENTAL DISORDERS IN PEOPLE WITH COVID-19

asist. dr. Urša Čižman Štaba, spec. klin. psih., asist. dr. Barbara Starovasnik Žagavec, spec. klin. psih., asist. Vesna Mlinarič Lešnik, spec. klin. psih., asist. Karmen Resnik Robida BSc zdr. psih. (VB), MRes nevr. zn. (VB), Tara Klun, mag. psih.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Kognitivni in duševni zapleti, povezani s koronavirusno boleznijo, so vse bolj prepoznani. V zadnjem času se v literaturi vedno pogosteje pojavlja izraz "možganska megla", pri čemer gre za sklop psiholoških simptomov, vedenjskih sprememb in kognitivnih motenj, ki jih doživljajo bolniki po preboleli okužbi s prizadetostjo osrednjega živčnega sistema. Glede na opisano postaja vse bolj jasno, da imajo klinični psihologi pomembno vlogo pri ocenjevanju, vodenju in zdravljenju preživelih bolnikov s COVID-19 znotraj interdisciplinarne oskrbe. Vendar bo to verjetno zahtevalo prilagojen pristop, ki lahko odstopa od običajnih vlog in postopkov, ki so jih klinični psihologi vajeni. V prispevku predstavljamo pregled literature o kognitivnih posledicah in duševnih motnjah po COVID-19 ter smernice za kliničnopsihološko obravnavo.

Ključne besede:

COVID-19; nevropsihologija; kognitivne motnje; duševne motnje; klinična psihologija

Abstract

There is an increased attention to cognitive and psychological complications associated with coronavirus disease. Recently, the term "brain fog" has become more common in the literature, referring to a set of psychological symptoms, behavioral changes, and cognitive impairments experienced by patients with central nervous system infection as a consequence of SARS-CoV-2 infection. Given the occurring symptoms, it is becoming increasingly clear that clinical psychologists have an important role in assessing, guiding, and treating COVID-19 survivors within interdisciplinary care. However, the clinical approach may deviate from the usual procedures used by clinical psychologists. The paper shares an insight of the literature on cognitive consequences and mental disorders that occur after COVID-19 and guidelines for clinical psychological treatment.

Key words:

COVID-19; neuropsychology; cognitive disorders; mental disorders; clinical psychology

UVOD

COVID-19, ki jo povzroča novi koronavirus SARS-CoV-2, se je hitro razširil po vsem svetu in povzroča posledice na področju zdravstvenega sistema, gospodarstva in ne nazadnje na celotni družbi. Klinični potek COVID-19 je zelo raznolik. Bolezen lahko poteka brez simptomov, lahko pa poteka kot težka oblika s hudo razširjeno prizadetostjo pljuč in odpovedjo dihanja. Med tistimi bolniki, ki zbolijo s kliničnimi znaki, ima največji delež blago obliko bolezni (81 %), s hujšo obliko (pljučnico) zbolijo okoli 14 % bolnikov, 5 % pa je kritično bolnih z difuzno prizadetostjo pljuč z odpovedjo dihanja (1, 2). Statistični podatki z začetnega obdobja

epidemije kažejo, da je ena od petih okuženih oseb hospitalizirana, eno od desetih pa sprejmejo na enoto intenzivne terapije. Pri večini teh kritično bolnih bolnikov se razvije sindrom akutne dihalne stiske, ki zahteva mehansko predihavanje (3).

COVID-19 vpliva predvsem na dihalni sistem, ki povzroča obojestransko pljučnico, vendar je vedno bolj prepoznana kot sistemska bolezen z nevrološkimi znaki, ki se lahko pojavijo tako pri bolnikih z blagimi simptomi, najpogosteje pa pri bolnikih s težjim potekom bolezni (4). Vedno več je dokazov, da se koronavirus razširi zunaj dihal, zlasti na osrednji živčni sistem (ČŽS) (5, 6); vendar je trenutno še malo znanega o dolgoročnih vplivih

COVID-19 na možgane in njene posledice v smislu kognitivnega delovanja. Nevrološki simptomi in kognitivne disfunkcije po COVID-19 so verjetno posledica več vzrokov in medsebojnih interakcij; predvsem neposreden vpliv virusa na možgansko skorjo in subkortikalne strukture ter posredni učinki bolezni na sistemsko okvaro in psihološko travmo (7).

Poškodba osrednjega živčevja, ki jo povzroča virus

Številne študije kažejo več možnih poti vdora novega koronavirusa v CŽS, ki so lahko neposredne ali posredne. Neposreden vdor virusa v CŽS naj bi omogočala nevtrofična lastnost človeških respiratornih koronavirusov, ki jih lahko v manj kot tednu dni od obolenja zaznajo v možgansko-hrbtnjačni tekočini (6). Obdukcije žrtev akutnega respiratornega sindroma (SARS-CoV-1) po epidemiji leta 2003 so pokazale zaporedja genoma virusa SARS-CoV-1 po celotni površini možganske skorje in v hipotalamusu (8). Opisana sta dva glavna mehanizma vdora virusa v CŽS. Prvi je preko krvnega obtoka, kjer virus prodre možgansko žilno bariero. Zaradi samega vnetnega odziva, ki ga povzroči obolenje, je prepustnost povečana (9). Druga pot pa naj bi bila nevronska, kjer virus vpliva neposredno na nevrone v periferiji ali na vohalne senzorne nevrone ter se preko aksonske poti med nosnim epitelijem prenese do CŽS (10). Ravno zaradi vdora virusa v CŽS je pri obolenju s SARS-CoV-2 pogosta simptomatika akutnega vnetja; najpogostejši so glavoboli, pojavljajo pa se tudi epileptični napadi, motnje kognitivnih in motoričnih funkcij ter izguba zavesti (6). Poleg pogostejših vplivov respiratornih zapletov na CŽS pa je možna tudi obratna povezava med vdorom virusa do možganskega debla in posledičnih respiratornih težav (11). Čeprav ni jasne etiološke poti med okužbo in nevrološkim obolenjem, pa je patogeneza vse bolj povezljiva z nekaterimi boleznimi, med njimi so najpogostejše encefalitis in encefalopatija, sindrom Guillain-Barre, hemofagocitna limfocitocitoza (HLH) in ishemična možganska kap (12). Čeprav se okužba HCoV (angl. Human coronavirus) hitro razširi skozi CŽS, pa se največja ranljivost kaže v senčnem režnju (13) in hipokampusu. Okvara slednjega naj bi se odslikavala v spremembi morfologije in funkcije, kar pa postavlja vprašanja, ali bo okužba s SARS-CoV-2 povečala tudi možnost za razvoj Alzheimerjeve bolezni v prihodnje (7).

Posredni vpliv virusnega obolenja na CŽS primarno poteka preko dihal; približno 70 % bolnikov, ki so premeščeni na intenzivno enoto, potrebuje tudi mehansko predihavanje, raziskave pa kažejo, da večina teh v naslednjih treh dneh razvije tudi dihalno stisko (14). Posledica dihalne stiske je hipoksija, ki se kaže na različnih stopnjah usahlости možganske skorje in razširjenosti možganskih ventriklov, kar je pogost vzrok kognitivnih okvar (15). Akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) pa lahko vključuje tudi sistemsko vnetje in imunsko disregulacijo, vključno z ishemijo in anemijo, ki lahko povzročijo odpoved organov; posledično vplivajo na oškodovanost CŽS in kronične motnje kognicije (16).

Kognitivne posledice po COVID-19

Pri bolnikih, ki so zaradi COVID-19 potrebovali kakršnokoli obliko bolnišničnega zdravljenja, se pojavljajo težave na področjih

posameznih sestavin pozornosti (usmerjena slušna pozornost, deljena pozornost, vidna selektivna pozornost, vzdrževana pozornost), spominskega procesa (kratkoročni priklic, vkodiranje) in izvršilnih sposobnosti (delovni spomin, miselna fleksibilnost, besedna tekočnost) (17-19, 21-24).

Tudi pri asimptomatskih bolnikih ali bolnikih z lažjim potekom bolezni so s pomočjo objektivnih nevropsiholoških preizkusov potrdili prisotnost kognitivnih primanjkljajev na področjih pozornosti, kratkoročnega spomina in izvršilnih sposobnosti (18, 25, 26). V večini primerov je v tej skupini bolnikov šlo za subtilne kognitivne deficite, ki jih niso omejevali pri opravljanju vsakdanjih aktivnosti (26), medtem ko v literaturi zasledimo primer bolnice, ki je po lažji COVID-19 poročala o vztrajajočih kognitivnih težavah na delovnem mestu (25). V nadaljevanju bomo natančneje predstavili glavne ugotovitve raziskav, ki smo jih vključili v pregled literature (Tabela 1).

V štirih raziskavah (19, 21, 22, 26) so avtorji za oceno kognitivnih sposobnosti uporabili kratke presejalne nevropsihološke preizkuse. Na vzorcih bolnikov, ki so zaradi dihalne stiske potrebovali hospitalizacijo in/ali so bili vključeni v programe rehabilitacije, so odkrili pomembna kognitivna odstopanja pri 17 - 81 % bolnikov. Kot najpogostejše oškodovana področja so se izkazale izvršilne sposobnosti in sestavine pozornosti. Woo in sodelavci (26) so poleg težav na omenjenih področjih poročali še o primanjkljajih kratkoročnega spomina. V dveh raziskavah (21, 22) se je pokazala statistično značilna povezanost med trajanjem hospitalizacije na intenzivni enoti, težjim potekom bolezni in resnostjo kognitivnih primanjkljajev, medtem ko tretja raziskava (26) teh povezav ni potrdila. Ena od možnih razlag za odsotnost povezav bi lahko bilo dejstvo, da so Woo in sodelavci (26) v raziskavo vključili večinoma mlade bolnike po okužbi, ki so preboleli lažjo ali zmerno obliko bolezni, in so poročali o blagih kognitivnih primanjkljajih, ki jih v vsakdanjem življenju niso ovirali.

Presejalni preizkusi za oceno kognitivnih sposobnosti imajo veliko pomanjkljivosti, zaradi česar je za objektivno oceno kognitivnega funkcioniranja potrebna aplikacija nevropsihološke baterije. Whiteside in sodelavci (24) so pri treh bolnikih, ki so bili po okužbi s COVID-19 vključeni v programe akutne rehabilitacije, aplicirali obsežno nevropsihološko baterijo. Ugotovili so težave na področju izvršilnih sposobnosti in pri vkodiranju besednih informacij v spominsko shrambo. Hellmuth in sodelavci (25) so v svojo raziskavo vključili dve bolnici po okužbi s COVID-19, ki nista potrebovali bolnišničnega zdravljenja. Ugotovili so, da rezultati na presejalnem nevropsihološkem preizkusu (MOCA) niso pokazali posebnosti v kognitivnem funkcioniranju, medtem ko je natančnejša nevropsihološka ocena odkrila specifične težave. Klinično pomembna odstopanja, ki so bila neodvisna od razpoloženja, utrudljivosti ali težav s spanjem, so se pokazala na področjih delovnega spomina in izvršilnih sposobnosti. Avtorji so opozorili na možnost, da s pomočjo presejalnih preizkusov pri bolnikih z lažjim potekom okužbe ne odkrijemo subtilnih, a hkrati pomembnih kognitivnih težav.

Tabela 1: Pregled raziskav na temo kognitivnih posledic po COVID-19.
Table 1: Research review on the cognitive consequences of COVID-19.

Raziskava Study	Značilnosti vzorca Sample characteristics	Uporabljeni psihodiagnostični pripomočki Psychodiagnostic tools	Glavne ugotovitve Main findings	Pomanjkljivosti raziskave Limitations
Almeria et al. (2020)	N = 35 (20 – 60 let; 54 % žensk) – udeleženci od 10 do 35 dni po odpustu iz bolnišnice.	Test verbalnega učenja (šp. Test de Aprendizaje Verbal Espana Complutense, TAVEC), podtest Vidna reprodukcija iz Wechslerjevih spominskih lestvic (WMS-IV), številke naprej in številke nazaj, številke in črke, Test mentalnega sledenja TMT (A in B), Test kodiranja SDMT, Stroopov barvno-besedni test, Fonemična in semantična tekočnost in Bostonski test poimenovanja.	Pacienti z glavobolom in klinično hipoksijo dosegli nižji globalni kognitivni indeks. Oškodovana (T < 30) področja spomina, pozornosti, semantične in fonetične tekočnosti, delovnega spomina in mentalne fleksibilnosti.	Majhen vzorec. Potreba po vzdolžnem sledenju kohortam.
Hampshire et al. (2020)	N = 84 285 (16 – 85 let; 55 % žensk) – 71.235 zdravih; 187 asimptomatskih; 84 zbolelo z respiratornimi simptomi brez zdravstvene oskrbe; 14 potrebovalo zdravstveno oskrbo na domu; 24 bolnišnično zdravljenje brez mehanske ventilacije; 52 bolnišnično zdravljenje z mehansko ventilacijo.	Spletna platforma (Great British Intelligence Test): https://gbit.cognitron.co.uk 9 psiholoških Cognitron preizkusov semantičnega reševanja problemov, prostorskega delovnega spomina, selektivne pozornosti in emocionalnega procesiranja.	Najpogostejši kognitivni deficit po okužbi: sposobnost reševanja problemov in vidna selektivna pozornost. Najbolj ohranjena kognitivna področja: emocionalno procesiranje in razpon delovnega spomina.	Pristransko vzorčenje (splet). Presečna raziskava: odsotnost vzročno-posledičnih povezav med posledicami virusa in kognitivno oškodovanostjo.
Hellmuth et al. (2021)	N = 2 (33-letna ženska latinskoameriških korenin in 56-letna belka, ki nista potrebovali bolnišničnega zdravljenja in sta poročali o vztrajanju nevrokognitivnih simptomov).	Obsežna nevropsihološka baterija: Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (MOCA), Kalifornijski preizkus besednega učenja (CVLT-II), Rayev test prenisovanja kompleksne figure s prepoznavanjem (RCFT), Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za odrasle (WAIS-IV): podtest razpon števil, Baterija izvršilnih funkcij D-KEFS: verbalna tekočnost, neverbalna tekočnost (angl. Design fluency), test mentalnega sledenja, test interference (angl. Color-word interference), Baterija za nevropsihološko ocenjevanje (NAB): podtest Vidna diskriminacija.	Presejalni nevropsihološki preizkus (MOCA) ni pokazal odstopanj od normale. Natančnejša nevropsihološka ocena razkrila težave na področjih delovnega spomina in izvršilnih sposobnosti.	Študija primera: generalizacija ni mogoča.
Jaywant et al. (2020)	N = 57 ($M_{\text{spomina}} = 65,5$ let, $SD_{\text{spomina}} = 13,9$ let; 75 % moških.) – udeleženci, vključeni v program rehabilitacije.	Kratki preizkus spomina in izvršilnih funkcij (angl. Brief Memory and Executive Test, BMET).	81 % izkazovalo blago do izrazito kognitivno okvaro. 55 % primanjkljaji na področju delovnega spomina, 47 % na področju premeščanja med seti, 46 % na področju deljene pozornosti in 40 % pri hitrosti procesiranja informacij.	Pristransko vzorčenje (rehabilitacijska ustanova). Potreba po administraciji celotne nevropsihološke baterije.

Raziskava Study	Značilnosti vzorca Sample characteristics	Uporabljeni psihodiagnostični pripomočki Psychodiagnostic tools	Glavne ugotovitve Main findings	Pomanjkljivosti raziskave Limitations
Negrini et al. (2021)	$N = 9$ (21 - 77 let, $M_{\text{starost}} = 60$ let; 67 % moških) - udeleženci, vključeni v program rehabilitacije (sindrom akutne dihalne stiske).	Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) in Kratka baterija frontalnih testov (FAB).	Splošen kognitivni upad (KPSS) pri 3 bolnikih (33,3 %) na področjih pozornosti (odštevanje nazaj), kratkoročnega spomina (prilic treh besed), jezika (zapis povedi) in konstrukcijskih sposobnosti (risanje dveh prekrivajočih se petkotnikov). Daljši kot je bil čas, ki so ga pacienti preživeli v enoti za intenzivno uporabo, nižji je bil rezultat na KPSS.	Majhen vzorec. Potreba po spremljanju kohorte za ugotavljanje vpliva spontanega okrevanja.
Pilotto et al. (2021)	$N = 165$ ($M_{\text{starost}} = 64,8$ let, $SO_{\text{starost}} = 12, 6$ let, 70 % moških) - predhodno hospitalizirani bolniki 6 mesecev po okužbi.	Montrealaska lestvica spoznavnih sposobnosti (MOCA).	Nevrološki simptomi vztrajajo pri 37,4 % bolnikov 6 mesecev po okužbi. Najpogostejši nevrološki simptomi so kognitivni primanjkljaji (znižani rezultati na presejalnem preizkusu MOCA - 17,5 %), hiposmija - težave z vohom (15,7 %) in posturalni tremor (13,8 %). Bolniki s kognitivnimi primanjkljaji imajo težji potek bolezni in daljšo hospitalizacijo.	Majhen vzorec. Pristransko vzorčenje (hospitalizirani bolniki).
Zhou et al. (2020)	$N = 29$ ($M_{\text{starost}} = 47$ let, $SO_{\text{starost}} = 10,54$ let; 62 % moških) - udeleženci, ki so preboleli okužbo in kontrolna skupina ($N = 29$) izenačena po spolu, starosti in izobrazbi.	Prirejeni nevropsihološki preizkusi za uporabo na tabličnem računalniku (iPad): Test mentalnega sledenja TMT, Test kodiranja znakov (SCT), Test kontinuirane učinkovitosti (angl. Continuous Performance Test, CPT) in Test številčnega razpona (DST).	Bolniki po preboleli COVID-19 okužbi dosegli nižje število pravih odgovorov na drugem in tretjem delu CPT in večje število izpustov na tretjem delu CPT v primerjavi s kontrolno skupino.	Niso aplicirali celotne nevropsihološke baterije za oceno drugih kognitivnih področij (npr. spomina).
Whiteside et al. (2021)	$N = 3$ (62-letni moški, 73-letna ženska, 75-letni moški) - udeleženci, vključeni v programe akutne rehabilitacije.	Testiranje preko telefona: Naloge za orientacijo, podtest Besednjak iz Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za odrasle, Razpon številk (WAIS-IV), Hopkinsov preizkus verbalnega učenja (HVLTR), Učenje zgodbe iz Ponovljive baterije za oceno nevropsihološkega statusa (RBANS), Preizkus kompleksnega konceptualnega materiala (angl. Complex Ideational Material, BDAE), fonetična in semantična tekočnost, podtest Podobnosti (WAIS-IV), Test oralnega mentalnega sledenja (C-TMT), Preizkus za vzdrževano pozornost in sledenje (angl. Test of Sustained Attention and Tracking, TSAT).	Pri vseh treh bolnikih: primanjkljaji vkodiranja in besedne tekočnosti. Mere spomina so se izboljšale v bolj strukturirani nalogi učenja zgodbe v primerjavi z manj strukturirano nalogo učenja seznama besed (potencialna vloga izvršinskih deficitov pri učenju). Pri nobenem od pacientov ni prišlo do hitrega pozabljavanja informacij.	Študija primera: generalizacija ni mogoča. Aplikacija nevropsiholoških preizkusov preko telefona - zanesljivost/veljavnost?
Woo et al. (2020)	$N = 18$ ($M_{\text{starost}} = 42,2$ let, $SO_{\text{starost}} = 14,3$ let; 56 % žensk) - udeleženci od 20 do 105 dni ($Mdn = 85$ dni) po okrevanju za blago ali zmerno COVID-19, ki niso potrebovali hospitalizacije na intenzivni enoti in kontrolna skupina ($N = 10$), izenačena po starosti.	Prirejeni telefonski intervju za oceno kognitivnega statusa (angl. Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M). Ocenjuje področja: orientacije, kratkoročnega in dolgoročnega spomina, pozornosti, semantičnega spomina, razumevanja in ponavljanja (jezikovne sposobnosti/koncentracija).	Bolniki po preboleli okužbi s COVID-19 dosegli nižje rezultate na področju kratkoročnega spomina, pozornosti in koncentracije. Deficiti posameznikov niso omejevali v vsakdanjem življenju. Rezultati presejalnega preizkusa niso bili povezani s trajanjem hospitalizacije, vrsto zdravljenja, prisotnostjo virusa v krvi, akutnim vnetjem, depresivnim razpoloženjem ali utrujenostjo.	Majhen vzorec. Potrebno nadaljnje ovrednotenje presejalnega pripomočka (TICS-M).

O uporabnosti kratke presejalne baterije pri odkrivanju subkliničnih kognitivnih deficitov pa je poročal Woo s sodelavci (26); s pomočjo Prirejenega telefonskega intervjuja so za oceno kognitivnega statusa (*angl.* Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M) odkrili vztrajajoče kognitivne primanjkljaje nekaj mesecev po preboleli okužbi.

V raziskavi avtorjev Almeria (17) in Zhou (23) so ugotavljali kognitivni profil na majhnem vzorcu bolnikov, ki so preboleli COVID-19. Rezultati obeh raziskav so pokazali pomembne odklone na področjih posameznih sestavin pozornosti, pri čemer so Almeria in sodelavci (17) poročali še o težavah na področju spomina, besedne tekočnosti in izvršilnih sposobnosti. Kot glavne dejavnike tveganja za pojav kognitivnih motenj so identificirali prisotnost nevroloških simptomov med okužbo, natančneje glavobol, anosmijo (popolno izguba voha), disgevizijo (spremembo okusa), prisotnost diareje in potrebo po terapiji s kisikom (17). Do sedaj najbolj obširna raziskava Hampshire in sodelavcev (18) je zaobjela več kot 80.000 udeležencev, ki so na spletni platformi rešili devet Cognitron preizkusov. Kot najpogostejše kognitivne primanjkljaje po preboleli COVID-19 so navedli izvršilne sposobnosti reševanja problemov in vidno selektivno pozornost. Posamezniki, ki so že ozdraveli, vključno s tistimi, ki niso več poročali o simptomih, so izkazovali klinično pomembne kognitivne primanjkljaje. Osebe, ki so med hospitalizacijo potrebovale podporno mehansko predihavanje, so imele odstopanja, primerljiva desetletnemu upadu v kognitivnih dosežkih med starostjo 20 in 70 let v vzorcu. Pomemben kognitivni upad pa so ugotovili tudi pri bolnikih brez respiratornih težav (18).

Duševne motnje pri pacientih s COVID-19

Dosedanje raziskave v splošnem ugotavljajo psihične posledice COVID-19, ki so bodisi bolj značilne za akutno fazo bolezni ali pa za poakutno fazo bolezni. Podrobnejše informacije glede raziskav so prikazane v Tabeli 2 (4).

V akutnem stanju oziroma pri težjih potekih bolezni lahko pri bolnikih nastopi delirij (27, 28), ki ga pogosto spremlja agitacija (69 %). Pri bolnikih, pri katerih se ugotavlja nastop psihoze (29), pa se ta kaže z nihanji pozornosti in orientacije (pri 60 % bolnikih), slušnimi (pri 40 % bolnikih) in vidnimi halucinacijami (pri 10 % bolnikih) ter blodnjami (pri vseh bolnikih). V sklopu poakutnih posledic raziskave kot pogoste navajajo splošne težave v duševnem zdravju (22,5-54,8 %) (4), depresijo (5,2-38,1 %) (4), travmatsko stresno motnjo (31 %) (4) in anksiozne motnje (4,6-31,01 %) (4). Pri pacientih s COVID-19 je pogostejša tudi nespečnost oziroma motnja spanja (3,4-51 %) (4).

Trenutno še ni povsem jasno, v sklopu katerih dejavnikov bi bilo mogoče razumeti navedene psihične posledice. Longitudinalne raziskave na preteklih koronavirusih kažejo, da razpoloženske motnje lahko vztrajajo tudi več let, zaradi česar nekateri avtorji tudi organsko komponento upoštevajo kot morebiti pomembno (4). Hkrati pa si pri razumevanju posledic bolezni lahko pomagamo z dosedanjim znanjem, ki smo ga pridobili iz posledic v duševnem zdravju pri bolnikih s težjim potekom bolezni. Pri

akutni dihalni stiski, ki je lahko posledica COVID-19, je namreč potrebna obravnava v enoti za intenzivno nego. Dosedanje raziskave bolezni, ki sprožijo tako jakost dihalnih simptomov, ki jih je potrebno obravnavati v enoti intenzivne medicine, kažejo, da lahko klinično pomembni simptomi tesnobe, depresije in travmatske stresne motnje nastopijo pri eni četrtini do eni tretjini preživelih in vztrajajo do pet let (30). Raziskave na Kitajskem so med sedanjo epidemijo pokazale, da simptomi, kot so kašelj, vročina, utrujenost in prebavne težavedodatno povečajo psihično stisko (31). Vzoredno je potrebno upoštevati tudi učinek sprememb v načinu zdravstvene obravnave, ki jo je prinesla visoka nalezljivost COVID-19. Tako imajo bolniki manj možnosti za stik s svojo družino, za prijetne aktivnosti, dostop do rehabilitacije je omejen ipd. To lahko sproži tesnobo pri bolnikih, v določeni meri lahko tudi jezo na zdravstvene delavce (32).

RAZPRAVA

Na podlagi pregleda literature o kognitivnih posledicah virusa COVID-19 lahko zaključimo, da se pri osebah, ki so prebolele COVID-19, ne glede na resnost okužbe in vrsto zdravljenja, najpogosteje pojavljajo težave na področjih pozornosti, spomina in izvršilnih sposobnosti (17-19, 21-26).

Zaenkrat še ni popolnoma jasno, ali se raven kognitivnih primanjkljajev spreminja glede na potek bolezni. Iz ugotovitev prvih raziskav lahko sklepamo, da obstaja pozitivna povezanost med resnostjo okužbe, trajanjem hospitalizacije na intenzivnih oddelkih in kognitivno oškodovanostjo (17, 18, 21, 22); vendar bo potrebnih še več raziskav in aplikacija obsežnejših nevropsiholoških baterij. Tudi ugotovitve metaanalize daljše trajanje hospitalizacije na oddelku za intenzivno nego povezujejo z večjim tveganjem za dolgoročne fizične, kognitivne in čustvene zaplete (33). Trajanje mehanskega predihavanja je pri bolnikih s COVID-19 v povprečju daljše kot pri pacientih s prehodnim sindromom akutne dihalne stiske. Goërtz et al. (20) poročajo o t.i. poCOVID oz. podaljšanem COVID sindromu, pri katerem gre za vztrajanje simptomov več kot tri mesece po preboleli okužbi. V zadnjem času se v literaturi v povezavi s tem vedno pogosteje pojavlja izraz "možganska megla" (*angl.* brain fog) (34). Gre za sklop psiholoških simptomov, vedenjskih sprememb, kognitivnih motenj, zmedenosti in težav s koncentracijo, ki jih doživljajo bolniki po preboleli okužbi s prizadetostjo osrednjega živčnega sistema. Pilotto et al. (22) so ugotovili kognitivne posledice v obdobju, daljšem od treh mesecev po preboleli okužbi; težave na področju kognitivnih sposobnosti naj bi vztrajale pri 17,5 % predhodno hospitaliziranih bolnikih, šest mesecev po okužbi. Ugotovitve opazovalne raziskave o dolgoročnem vplivu okužbe z novim koronavirusom prav tako nakazujejo na možnost vztrajanja kognitivnih simptomov več kot tri mesece po okužbi (25).

O dolgoročnih težavah na področju višjih kognitivnih funkcij poročajo tudi avtorji obsežnega pregleda literature (35) o kognitivnih posledicah akutnega respiratornega distresnega sindroma (ARDS). Po letu dni spremljanja so bolniki po prebolelem ARDS-u še vedno izkazovali pomembne primanjkljaje na področju izvršilnih funkcij

Tabela 2: Pregled raziskav na temo duševnih posledic po COVID-19
Table 2: Research review on the mental consequences of COVID-19

Raziskava Study	Vzorec bolnikov z COVID-19 Sample of COVID-19 patients	Država Country	N	Spol (M/Ž) Gender (M/F)	Povp. starost (SO) Mean age (SD)	Način ocenjevanja Assessment type	Rezultati Results
Cai idr., 2020	Ozdravljeni bolniki po COVID-19 v karanteni po odpustu iz bolnišnice	Kitajska	126	60/66	45,7 (14,0)	Spletni vprašalnik, ki zajema samoocenjevalne lestvice: - Samoocenjevalna lestvica potratmatskega stresa - Samoocenjevalna lestvica depresije - Samoocenjevalna lestvica anksioznosti	Odstotek vključenih, ki so dosegali klinično mejo na lestvicah: - splošno: 54,8 % - depresija: 38,1 % - potratmatska stresna motnja: 31% - anksioznost: 22,2 %- anksioznost in depresija: 11,9 %
Dinakan idr., 2020	Pregled 12 raziskav: - 9 študij primerov - 1 opazovalna študija - 2 kontrolni študiji primera	<i>Globalno</i> Kitajska: 4 raziskave ZDA: 3 raziskave Druge: Francija, Japonska; Saudska Arabija, Španija in Peru	/	/	/	/	Dokazi za nevropsihiatrične posledice: - delirij: 4 raziskave - psihoza: 2 raziskave - nihanja razpoloženja: 1 raziskava - povišan psihološki distress pri posamezniku z predhodno epilepsijo in psihiatričnimi motnjami: 2 raziskavi
Helms idr., 2020	Pacienti, ki so bili sprejeti v enoto intenzivnega zdravljenja zaradi akutne respiratorne stiske po COVID-19	Francija	58	/	63 (mediana)	Ocena zmedenosti, prilagojena za uporabo v enotah intenzivnega zdravljenja	Prevalenca simptomov: - pozitivni dosežek na lestvici: 65 % - agitacija: 69 %
Liguori idr., 2020	Bolniki, ki so hospitalizirani zaradi COVID-19	Italija	103	59/44	55 (15)	Anamnestični intervju	Prevalenca simptomov: - oškodovanost spanja: 49,51 % - depresija: 37,86 % - anksioznost: 33,01 % - zmedenost: 22,33 %
Nalleballe idr., 2020	Podatki, zbrani preko platforme, ki vključuje zdravstveno dokumentacijo pacientov COVID-19	<i>Globalno</i> (76 % v ZDA)	40469	18364/22063	/	Diagnoza MKB 10 za nevrolške in psihiatrične simptome en mesec po diagnozi COVID-19	Prevalenca: - splošno: 22,5 % - anksioznost in druge povezane motnje: 4,6 % - motnje spanja: 3,8 % - druga čustvena stanja in simptomi: 0,8 % - suicidalne ideacije: 0,2 %

Raziskava Study	Vzorec bolnikov z COVID-19 Sample of COVID-19 patients	Država Country	N	Spol (M/Ž) Gender (M/F)	Povp. starost (SD) Mean age (SD)	Način ocenjevanja Assessment type	Rezultati Results
Pama idr., 2020	Bolniki z diagnozo COVID-19 in na novo nastalimi psihotičnimi simptomi	Španija	10	6/4	54,1 (10,7)	/	Prevalenca: - blodnje: 100 % - motnje pozornosti in orientacije: 60 % - slušne halucinacije: 40 % - vidne halucinacije: 10 %
Rogers idr., 2020	Pregled 12 raziskav (vključujoč 7 raziskav pred obravnavo)	<i>Globalno</i> Kitajska: 10 raziskav Druge: Francija, Japonska	/	/	/	/	Dokazi za nevropsihološke posledice: - zmedenost: 5 raziskav - anksioznost in depresija: 2 raziskavi - nespečnost: 1 raziskava
Romero-Sanchez idr., 2020	Hospitalizirani bolniki s COVID-19	Španija	841	473/368	66,4 (15,0)	/	Prevalenca simptomov: - nespečnost: 13 % - anksioznost: 8,1 % - depresija: 5,2 % - psihoza: 1,3 %
Varatharaj idr., 2020	Platforma CoroNerve hospitaliziranih pacientov COVID-19 z nevrološkimi manifestacijami	Velika Britanija	125	73/44	/	/	Prevalenca: - psihoza: 8 % - druge psihiatrične motnje: 5,6 %
Vindegaard in Benros, 2020	Pregled 43 raziskav: - 2 raziskavi bolnikov COVID-19 - 41 raziskav pri zdravstvenih delavcih, splošni javnosti in psihiatričnih pacientih brez COVID-19	<i>Globalno</i>	/	/	/	/	Dokazi nevropsihotičnih manifestacij: - visoka prevalenca PTSM pri bolnikih s COVID-19 - prevalenca depresivnosti je višja pri bolnikih s COVID-19 kot pri posameznikih v karanteni - povišanje psihiatričnih simptomov pri zdravstvenih delavcih - nižje psihološko blagostanje in višji rezultati na lestvicah anksioznosti in depresivnosti po pandemiji

Raziskava Study	Vzorec bolnikov z COVID-19 Sample of COVID-19 patients	Država Country	N	Spol (M/Ž) Gender (M/F)	Povp. starost (SO) Mean age (SD)	Način ocenjevanja Assessment type	Rezultati Results
Yuan idr, 2020	Ozdravljeni bolniki po COVID-19 po tem, ko so odpuščeni iz bolnišnice	Kitajska	96 (42 samo poročanje o depresiji, 54 kontrolna skupina)	Skupina z depresijo: 20/22 Kontrolna skupina: 27/27	Skupina z depresijo: 49,6 (13,2) Kontrolna skupina: 45,2 (13,2)	Spletni vprašalnik, ki zajema postavke iz samoocenjevalne lestvice depresivnosti	- povišan imunskih odziv (število belih krvničk, število nevtrofilcev in razmerja nevtrofilc:limfocitij) pri skupini z depresijo v primerjavi s kontrolno skupino
Zhang idr, 2020	Pacienti s COVID-19 v primerjavi s posamezniki v karanteni in splošno populacijo	Kitajska	57 pac. s COVID-19 50 posam. v karanteni 98 splošna populacija	29/28	46,9 (15,4)	Vprašalniki preko aplikacije: - Vprašalnik pacientovega zdravlja - Lestvica generalizirane anksiozne motnje	Odstotek posameznikov s COVID-19, ki so presegli klinično mejo: - depresivnost: 29,2 % - anksioznost: 20,8 % - depresija in anksioznost: 21,1 Prevalenca depresije je bila višja pri pacientih s COVID-19 kot pri posameznikih v karanteni.

Tabela 3: Priporočila za obravnavo bolnikov po COVID-19.
Table 3: Recommendations for treatment of patients after COVID-19.

Proces ocenjevanja	Prednosti	Omejitve	Priporočila
Spletna izvedba v primerjavi z izvedbo v živo	<ul style="list-style-type: none"> - enostavnejša izvedba preko spleta - dostopnost ustreznih norm glede na pacientove značilnosti in obstoj norm, pridobljenih preko spletne aplikacije 	<ul style="list-style-type: none"> - nezmožnost ustreznih kliničnih in kvalitativnih opažanj pri čustveno-kognitivno-vedenjskih spremembah - omejitve v odnosnih vidikih 	<ul style="list-style-type: none"> - priporoča se pristop v živo, razen če je situacija nujna in ocenjevanja ni mogoče odložiti
Izvedba testov	Mere	Pogoji izvedbe testa	Priporočila
	<ul style="list-style-type: none"> - globalno funkcioniranje, kognitivna fleksibilnost, reševanje problemov, delovni spomin, praksis kot tudi spominske, učne in pozornostne sposobnosti - prepoznavna in ovrednotenje morebitnih afektivnih sprememb 	<ul style="list-style-type: none"> - skladnost s pacientovim kliničnim stanjem - ohranjanje minimalnih ravni pozornosti 	<ul style="list-style-type: none"> - poskrbeti, da so s covid-om povezana klinična stanja (npr. SARS, nevrološki in motorični primanjkljaji) izključeni - primerne psihometrične lastnosti testov
Rehabilitacijske intervencije	Rehabilitacija v živo	Spletne intervence	Priporočila
	<ul style="list-style-type: none"> - spodbuja zavezanost pacienta k obravnavi, ki je nujna za uspešno obravnavo - podpira obnovo primanjkljaja ali ohranjanje sposobnosti 	<ul style="list-style-type: none"> - načrtovanje teleterapevtskih intervencij- oddaljena izvedba vaj - prilagajanje zahtevnosti vaj glede na pacientove dejanske zmožnosti - stalni nadzor s strani nevropsihologa 	<ul style="list-style-type: none"> - oboje je močno priporočeno - izbira je odvisna od globalnih pogojev (npr. karantena, zaprtje ..) in pacientovih/ skrbnikovih potreb

in kratkoročnega spomina (36), pri čemer so omenjene težave vztrajale pri vsakem drugem bolniku tudi dve leti kasneje (37).

Številni avtorji (7, 38 - 40) že ugibajo o morebitnih dolgoročnih nevroloških in psihiatričnih posledicah, ki bi lahko vključevale pospešeno staranje, Alzheimerjevo bolezen, Parkinsonovo bolezen, depresijo in druge psihiatrične motnje. Njihova skrb temelji predvsem na vzporednicah s preteklimi virusnimi pandemijami in njihovimi nevropsihiatričnimi posledicami.

Zaradi obstoječih ukrepov proti zaježitvi širjenja okužbe z novim koronavirusom so se nekateri raziskovalci poslužili različnih načinov za aplikacijo nevropsiholoških baterij. Testiranje je potekalo preko spleta (18), tabličnega računalnika (23) ali telefona (24, 26). Ker gre večinoma za nestandardizirane načine aplikacije preizkusov, je potrebno njihovo zanesljivost in veljavnost preveriti v prihodnjih raziskavah (24). Na populacijski ravni bi bilo smiselno razvijati in validirati krajše presejalne preizkuse (npr. Prirejen telefonski intervju za oceno kognitivnega statusa, TICS-M), ki so dovolj občutljivi za ugotavljanje subtilnih kognitivnih primanjkljajev pri osebah po blagi COVID-19 (26). Ker obstaja verjetnost, da klasične presejalne preizkušnje (npr. MOCA) niso dovolj občutljive za ugotavljanje kognitivnih primanjkljajev, se je v primeru vztrajajočih subjektivnih kognitivnih pritožb smiselno odločiti za vključitev v nevropsihološko obravnavo (25).

Glede na dosedanje literaturo naj bi bile v oceno vključene mere kognitivne fleksibilnosti, reševanja problemov in delovni spomin kot tudi spominske, učne in pozornostne funkcije (41). Ocenjevanje naj bi bilo prilagojeno bolnikovim zmožnostim sodelovanja, predvsem vzdrževanja pozornosti. Ob oceni kognicije pa je pomembno vključiti tudi lestvice za prepoznavo in ovrednotenje morebitnih čustvenih težav (41).

Smernice za klinično psihološko obravnavo

Ob začetku epidemije, ki je s sabo prinesla veliko mero negotovosti, je bila tesnoba vsekakor razumljiv odziv na situacijo. Pri osebah, ki so imele že prej izkušnjo duševne bolezni ali pa se v splošnem težje spoprijemajo s tesnobo, pa je ta bila lahko še dodatno intenzivna, saj je bil dostop do storitev za ohranjanje duševnega zdravja močno omejen. Ob postopnem upadu zdravstvene in življenjske ogroženosti, ki je bila v ospredju v začetku epidemije, pa je sedaj mogoče pričakovati porast pritožb glede posledic bolezni (41). Tako lahko v zdravstvenem sistemu pričakujemo tudi čedalje več bolnikov, ki bodo opažali in navajali omejitve v kognitivnem funkcioniranju in spremembe razpoloženja kot posledico COVID-19.

Dosedanje izkušnje kažejo, da je smotrna vključitev kliničnega psihologa v obravnavo v poakutni fazi COVID-19 (42). Izziv je šibka mreža strokovnjakov, oviro pri napotitvi pa lahko predstavlja tudi prepoznavanje potreb po napotitvi, saj COVID-19 ni zavedena kot nevrološka ali psihiatrična diagnoza. Kljub temu pa lahko psihične in kognitivne posledice ovirajo tudi siceršnje programe rehabilitacij in vključevanja v vsakodnevne dejavnosti (41). Vsi hospitalizirani bolniki bi morali imeti možnost pridobiti

informacije o kognitivnih, čustvenih in vedenjskih spremembah, ki so posledica COVID-19. Ponekod se klinične psihologe že rutinsko vključuje za oceno pacientovih kognitivnih sprememb po COVID-19. V bolnišnici St. George v Londonu (41) nevropsihologi že izvajajo presejalne preizkuse pri bolnikih, ki so preboleli COVID-19 in so bili napoteni na nevropsihološki oddelek. Tako želijo pridobiti osnovne podatke za uvedbo programa rehabilitacije. Pri načrtovanju obravnave je potrebno pretehtati, v kolikšni meri je obravnavna mogoča v živo ali pa je potrebna uporaba spletnih pripomočkov, ki s sabo prinašajo tako prednosti kot tudi pomanjkljivosti. Priporočila (41) dajejo jasno prednost obravnavi v živo – če jo je mogoče izvesti na način, ki zagotavlja varnost za klienta in psihologa. V zadnjem letu pa se je razvilo ali prilagodilo kar nekaj psihodiagnostičnih sredstev, ki so primerna tudi za spletno uporabo, in lahko ponudijo vsaj del informacij o funkcioniranju pacienta. Na podlagi klinično psihološke ocene se pripravi individualiziran program rehabilitacije. Pri tem je vključevanje spletnih možnosti lahko obetavno, saj je nekatere aktivnosti mogoče prilagoditi telerehabilitaciji, ne da se s tem izgubi njihova učinkovitost (43).

Del podpore je vsekakor treba nuditi tudi svojcem bolnikov, ki se skupaj z bolniki soočajo s posledicami, v akutnih oblikah bolezni pa so bili izpostavljeni izjemni negotovosti (nezmožnost obiskov ali stika z bolnikom, obremenjenost zdravstvenega sistema ipd.). Poleg tega so raziskave pokazale, da na doživljanje posameznikov vpliva tudi splošno dogajanje, ki spremlja epidemijo. Raziskave kažejo, da so duševne težave pogostejše pri obolelih s COVID-19 (44), vendar pa omejitve, kot so različna zaprtja, vplivajo tudi na duševno zdravje splošne populacije. Na tem mestu je zanimiva raziskava učinkov 10- tedenskega zaprtja (45), ki so jo izvedli v Italiji. Vanjo so vključili osebe, ki sicer niso obolele za COVID-19 in do časa izvedbe raziskave niso bile vodene zaradi duševne motnje ali nevroloških bolezni. V raziskavi so ugotovili, da so depresija, anksiozne motnje, težave s spanjem, spremembe apetita, zmanjšan libido in zdravstvena tesnoba pogostejše in intenzivnejše v primerjavi z obdobjem pred epidemijo. Prevalenca blage do hude depresije in anksioznosti je znašala 32 oz. 36 %. Osebe, ki so pogosteje spremljale informacije množičnih medijev, ali prebivalci okolij z visokim številom okužb so poročali o višji ravni simptomov depresije in anksioznosti. Kot rizične dejavnike za duševne težave so prepoznali spol (ženske so bile bolj ranljive), starost (pod 45 let), delo od doma ali nezaposlenost ter regija bivanja v Italiji. Podobno so v preteklih epidemijah, npr. v epidemiji SARS (2002-2003), preživeli poročali, da so bili zanje pomembni stresni dejavniki stalno medijsko poročanje, ki je zajemalo število smrti, stigma pri iskanju krivca za okužbe, strah pred tem, da bi okužili bližnje, smrt bližnjih in preživetvena krivda (46). Pri osebah s predhodno obstoječimi psihiatričnimi ali drugimi zdravstvenimi težavami je glede na raziskave ranljivost za duševne motnje še večja (27, 44).

ZAKLJUČEK

V prihodnje je vsekakor smiselno sistematično spremljanje in prepoznavna nevropsiholoških potreb bolnikov ter proučevanje,

kako se njihove težave odlikavajo na kognitivni, čustveni, vedenjski in funkcionalni ravni. V rehabilitacijo so sicer trenutno večinoma vključeni bolniki s težjimi oblikami poteka bolezni, vendar pa lahko rehabilitacijo potrebuje tudi širši krog bolnikov, tudi tisti, ki so bolezen prebolevali brez potrebe po bolnišničnem zdravljenju (41). Trenutno prav tako še nimamo podatka, v kolikšni meri so te težave bolnikov lahko vztrajajoče ali morebiti izzvenijo z okrevanjem.

Literatura:

- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145-51.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
- Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 – March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:343-6.
- Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872.
- Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014;807:75-96.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386.
- Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa069.
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415-24.
- Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol.* 2016;38:18-23.
- Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8562805.
- Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(10):1379-81.
- Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
- Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335-46.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4.
- Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Brain Inj.* 2000;20(3):263-71.
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:147-63.
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020;9:100163.
- Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N=84,285 online study. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>.
- Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacol.* 2021:1-6. Doi: 10.1038/s41386-021-00978-8.
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542-2020.
- Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized COVID-19 patients at clinical stability and clues for post-acute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;102:155-8.
- Pilotto A, Cristillo, Piccinelli SC, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. COVID-19 severity impacts on long-term neurological manifestation after hospitalization. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.27.20248903>
- Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98-102.
- Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, Waldron EJ, Porter J, Kasprzak M. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: case series and proposed model. *Clin Neuropsychol.* 2021: 1-20. Doi: 10.1080/13854046.2021.1874056
- Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021;27(1):191-5.
- Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Zai SS, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa205. Doi:10.1093/braincomms/fcaa205.
- Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J Psychiatr.* 2020;53:102188.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fular-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27.
- Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients: a retrospective descriptive study. *Psychiatry Res.* 2020;291:113254.
- Bienvenu OJ, Friedman LA, Colantuoni E, Dinglas VD, Sepulveda KA, Mendez-Tellez P, et al. Psychiatric symptoms after acute respiratory distress syndrome: a 5-year longitudinal study. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):38-47.
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. *China Allergy.* 2020;75(7):1730-41.

32. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):60.
33. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520948382.
34. Croall ID, Hoggard N, Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Brain fog and non-coeliac gluten sensitivity: proof of concept brain MRI pilot study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238283.
35. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 2019;23(1):352.
36. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1307-15.
37. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340-47.
38. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1): 3-19.
39. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69.
40. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34-9.
41. Wilson BA, Betteridge S, Fish J. Neuropsychological consequences of COVID-19. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(9):1625-8.
42. Sozzi M, Algeri L, Corsano M, Crivelli D, Daga MA, Fumagalli F, et al. Neuropsychology in the times of COVID-19. The role of the psychologist in taking charge of patients with alterations of cognitive functions. *Front Neurol*. 2020;11:573207.
43. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(6):554-6.
44. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-42.
45. Fiorenzato E, Zabberoni S, Costa A, Cona G. Cognitive and mental health changes and their vulnerability factors related to COVID-19 lockdown in Italy. *PLoS One* 2021;16(1):e0246204.
46. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312-20.