



# ZABURZENIA NEUROPSYCHIATRYCZNE W COVID-19

Neuropsychiatric disorders in COVID-19



Alina Borkowska (Bydgoszcz)

## Streszczenie

Zaburzenia neuropsychiatryczne w COVID-19 są uwarunkowane wieloczynnikowo. Głównymi czynnikami są zaburzenia strukturalne i funkcjonalne OUN bezpośrednio związane z zakażeniem wirusowym, jak zmiany w obrębie naczyń mózgowych, tkanki mózgu, zaburzenia metabolizmu komórkowego i wzrost aktywności czynników zapalnych. Kolejną przyczynę zaburzeń neuropsychiatrycznych w COVID-19 są następstwa psychospołeczne pandemii. Najczęstsze zaburzenia neuropsychiatryczne w COVID 19 to zmęczenie, zaburzenia snu, niemożność koncentracji, depresja, lęk oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Zaburzenia neuropsychiatryczne spowodowane działaniem wirusa na OUN mają zróżnicowany obraz w zależności od ciężkości choroby oraz dominujących objawów chorobowych. Większy stopień nasilenia i dłuższy czas trwania zaburzeń neuropsychiatrycznych występuje u pacjentów z ciężką postacią choroby. Badania neuropsychologiczne mogą posłużyć do określenia profilu neuropsychologicznego zaburzeń i opracowania indywidualnego planu terapii neurokognitywnej.

## Abstract

Neuropsychiatric disturbances after COVID-19 are multifactorial conditioned. The main factors are structural and functional CNS abnormalities, directly related to virus infection, among others changes in cerebral vessels, brain tissue, impaired cellular metabolism and an increase in the activity of inflammatory factors. Another conditions of neuropsychiatric disorders in COVID-19 are the psychosocial consequences of the pandemic. The most frequent neuropsychiatric disorders in COVID 19 are fatigue, sleep disturbances, inability to concentrate, depression, anxiety and cognitive impairment. Neuropsychiatric disease associated with interaction of the virus with the CNS have a different picture depending of the illness severity and dominant symptoms. Greater intensity of the neuropsychiatric dysfunctions and longer duration occurs in patients with a severe form of the disease. Neuropsychological evaluation can be used to determine the neuropsychological profile and develop individual program of neurocognitive therapy.

## Wstęp

Od wieków ludzkość narażona jest na choroby wirusowe, które powodują nie tylko szkody w organizmie chorego, ale często zmieniają funkcjonowanie całych społeczności. Koronawirusy są przyczyną wielu infekcji, często o ciężkim przebiegu klinicznym. Mają zdolność do szybkiego mutowania, co powoduje, że walka z nimi jest trudna. W 2002 roku pojawiła się pandemia SARS (severe acute respiratory syndrome), a w 2012 roku MERS (Middle East

respiratory syndrome), wiążące się z wysoką śmiertelnością, ale na szczęście z mniejszą zdolnością transmisji wirusa wśród ludzi. W 2020 roku wszystkie regiony świata opanowała pandemia COVID-19, a kolejne warianty wirusa SARS-COV-2 różniły się zarówno zdolnością jego transmisji wśród ludzi, jak i przebiegiem klinicznym zakażenia. Masowa skala pandemii spowodowała konieczność wprowadzenia restrykcji epidemiologicznych w wielu sferach życia społeczno-gospodarczego, które dotknęły zarówno dorosłych, jak i dzieci. Od 2002 roku badane są

następstwa neuropsychiatryczne infekcji koronawirusami, a także mechanizmy ich powstawania. Wyniki badań wskazują, że choroby te wiążą się z podobnymi następstwami neuropsychiatrycznymi, jednakże dopiero w obecnej pandemii wiedza na temat ich patomechanizmu jest pełniejsza [24].

Wirus SARS-COV-2 wywołuje chorobę COVID-19. Jest on nowym patogenem, a przebieg choroby bywa trudny do przewidzenia, dlatego dotychczas nie wypracowano ostatecznych skutecznych algorytmów leczenia.

Dotychczasowe obserwacje wskazują na możliwość długofalowych następstw choroby, szczególnie zaburzenia funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego oraz OUN, a także występowanie ogólnoustrojowego zespołu pokowidowego. Zaburzenia neuropsychiatryczne obserwowane u pacjentów po przejściu choroby COVID-19 są uwarunkowane wieloczynnikowo, ale widoczne są dwa główne mechanizmy ich powstawania. Jeden wiąże się z zaburzeniami strukturalnymi i funkcjonalnymi OUN bezpośrednio związanymi z zakażeniem, inne natomiast z następstwami psychospołecznymi pandemii.

### **Zaburzenia neuropsychiatryczne w COVID-19 a czynniki psychospołeczne**

Pierwsze prace naukowe donosiły o istotnym pogorszeniu kondycji psychicznej ludzi we wszystkich krajach świata. Odnotowano wzrost rozpowszechnienia zaburzeń snu, objawów lęku i depresji, wzrost liczby prób samobójczych i dokonanych samobójstw, a także wzrost spożycia alkoholu i środków psychoaktywnych oraz zwiększenie częstości zachowań przemocowych. Badania przeprowadzone w USA w okresie od kwietnia do czerwca 2020 r. wykazały istotne zwiększenie częstości tych zaburzeń, w porównaniu z analogicznym okresem roku 2019 [6; 30]. W październiku 2020 r. nastąpił trzykrotny wzrost samobójstw w Japonii, który był istotnie wyższy wśród kobiet (37%) i młodzieży (47%), w porównaniu z tym samym okresem poprzedniego roku [26]. Badanie przeprowadzone w 21 krajach świata wykazało, że nasilenie prób samobójczych widoczne było szczególnie w pierwszych miesiącach pandemii [22].

Przyczynami pogorszenia się kondycji psychicznej ludzi były zmiany ekonomiczne i utrata bezpieczeństwa ekonomicznego, poczucie zagrożenia chorobą swoją lub osób bliskich, strata bliskich osób z powodu COVID-19, utrata poczucia bezpieczeństwa zdrowotnego z powodu niewydolności systemów ochrony zdrowia, izolacja społeczna i brak wsparcia społecznego, co prowadziło do poczucia

frustracji, beznadziejności i smutku. Lorant i wsp. [17] w badaniu belgijskim stwierdzili, że najczęstsze zaburzenia psychiczne wynikające z czynników psychospołecznych to brak szczęścia, zaburzenia snu, niemożność koncentracji uwagi i poczucie przeciążenia psychicznego, a także problemy w zakresie rozwiązywania problemów, podejmowania decyzji, poczucie obniżonej wartości i gorsze funkcjonowanie w dotychczas pełnionych rolach społecznych. Stwierdzono również, że negatywne następstwa stresu związanego ze zmianami społecznymi i restrykcjami spowodowanymi pandemią COVID-19 są istotniejsze wśród kobiet i osób młodszych.

Lockdown w pandemii COVID-19 miał szczególne znaczenie dla pogorszenia funkcjonowania dzieci i młodzieży. Autorzy francuscy stwierdzili, że był on przyczyną zwiększenia częstości zespołów psychiatrycznych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe (w tym zespół stresu pourazowego) oraz stałego uczucia smutku u młodzieży, zaś czynnikami pośredniczącymi były tu uwarunkowania rodzinne, wcześniejsze relacje społeczne i dotychczasowe strategie radzenia sobie ze stresem [12]. Poważnym problemem jest również zwiększenie zachowań przemocowych, tak w relacjach osób dorosłych, jak też wobec dzieci, zaś nasilenie przemocy domowej w czasie COVID-19 jest jedną z głównych przyczyn depresji, poczucia samotności, samookaleczeń i prób samobójczych u dzieci i młodzieży [27].

Szczególnym zaburzeniem opisywanym w obecnej pandemii COVID-19 jest kowidofobia. Na zespół ten składa się kilka grup objawów: wysokie nasilenie objawów lękowych i drażliwości, somatyczne objawy lęku (zaburzenia snu, apetytu, poczucie oszołomienia i nierealności, dreszcze, odczucie zimna, bóle brzucha), zaburzenia snu, apetytu, poczucie oszołomienia i nierealności, dreszcze, odczucie zimna, bóle brzucha, silna koncentracja na doznaniach somatycznych oraz nadmierne skupienie na informacjach związanych z COVID. Na masowe występowanie kowidofobii złożyła się trudna sytuacja na początku pandemii, dezinformacja medialna i podawanie głównie treści lękowych w pierwszym etapie pandemii. Spowodowało to ogromną koncentrację ludzi na informacjach związanych z pandemią i oczekiwanie na ogólnoświatową katastrofę. Było to również jednym z powodów pojawienia się teorii spiskowych, co u osób podatnych na wystąpienie zaburzeń lękowych spowodowało wystąpienie wielu objawów obejmujących sferę psychiczną, fizyczną i behawioralną [11, 19].

Pomimo, że uwarunkowania psychospołeczne i stres psychologiczny w dobie COVID-19 wiązane są z wystąpieniem zaburzeń psychicznych, warto pamiętać,

że depresja czy zaburzenia lękowe mają związek ze zmianami w OUN. Mózgowy wymiar stresu opisano już wiele lat wcześniej, podkreślając znaczenie zaburzeń czynności osi stresowej i hormonów stresu [25]. Objawy zaburzeń psychicznych stanowią odzwierciedlenie nieprawidłowości zmian czynnościowych i strukturalnych mózgu. Są one bowiem wynikiem destabilizacji pracy mózgu, zmian w neuroprzebieżności mózgowym, a także nieprawidłowości funkcjonowania połączeń neuronalnych. Depresja wiąże się również z osłabieniem procesów neuroprotektoryjnych i zaburzeniami funkcji neuronów [4] oraz nasileniem procesów zapalnych [5]. Badania z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wskazują na krytyczne obszary mózgu związane z wystąpieniem depresji. Są to zmiany w obrębie substancji białej i szarej, w obszarach płatów czołowych, hipokampa, wzgórze, jąder podstawy i prądkowiu oraz zaburzenia połączeń neuronalnych pomiędzy tymi regionami mózgu [31].

W COVID-19 w etiologii depresji nakładają się dwa mechanizmy: jeden związany ze zmianami OUN pod wpływem stresu, drugi związany z uszkadzającym działaniem wirusa na OUN [28].

### Zaburzenia neuropsychiatryczne w COVID-19

Następstwem zakażenia SARS-COV-2 i choroby COVID-19 mogą być różnorodne zaburzenia mózgowo-naczyniowe, które można podzielić na dwie podstawowe grupy. Pierwsza z nich to ciężkie powikłania mózgowo-naczyniowe, charakteryzujące się ostrymi incydentami naczyniowymi, takimi jak udary krwotoczne lub niedokrwienne. Wiążą się one z uszkodzeniem dużych naczyń oraz wystąpieniem zmian w obrębie małych naczyń mózgowych. Należą one do najcięższych powikłań, w wysokim stopniu wiążących się ze zgonem lub trwałą niepełnosprawnością pacjenta. Druga grupa zaburzeń to objawy neuropsychiatryczne o różnym nasileniu, jak delirium, zaburzenia funkcji poznawczych (szczególnie pamięci), poważne zaburzenia afektywne (depresyjne i lękowe) oraz zaburzenia psychotyczne. U pacjentów z COVID-19 występuje też podwyższona drażliwość, uczucie przewlekłego zmęczenia, zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci, incydenty zaburzeń świadomości, często przebiegające z agitacją (niepokojem psychoruchowym), a także zaburzenia behawioralne. Incydenty mózgowo-naczyniowe częściej występują w starszych grupach wiekowych (powyżej 60. roku życia), ale też u pacjentów znacznie młodszych. Zaburzenia neuropsychiatryczne częściej dotyczą osób młodych (do 60 roku życia), ale w grupie pacjentów w wieku

71–80 lat oba te powikłania występują z podobną częstotliwością [29].

U około 70% pacjentów hospitalizowanych po przebyciu COVID-19 występuje tzw. niespecyficzna encefalopatia, objawiająca się bólami głowy, stanami splątania, często doznaniem psychotycznymi, zaburzeniami orientacji, dysfunkcjami neurokognitywnymi, w szczególności zaburzeniami funkcji wykonawczych (ang. *dysexecutive syndrome*) oraz zaburzeniami funkcji ruchowych, głównie osłabieniu organizacji i planowania ruchów „na polecenie” (ok 43% hospitalizowanych). Profile neuropsychologiczne pacjentów nie są natomiast jednorodne. Wykazano, że niektóre objawy oraz rodzaje stosowanych terapii, jak również ciężki przebieg choroby, wiążą się z wyższym ryzykiem powikłań neuropsychiatrycznych. W jednym z badań wskazano, że objawy biegunki oraz konieczność zastosowania tlenoterapii wiążą się z wyższym ryzykiem poważnych i dłużej utrzymujących się dysfunkcji poznawczych. Pacjenci z bólem głowy, zaburzeniami snu, utratą węchu i smaku oraz wymagający tlenoterapii prezentują większy stopień zaburzeń pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych, w porównaniu z pacjentami bez nasilonych objawów klinicznych COVID-19. Pacjenci z kliniczną hipoksją oraz bólami głowy w badaniach neuropsychologicznych gorzej wypadali pod względem całościowego indeksu kognitywnego. Dysfunkcje szczególnie dotyczyły obszaru pamięci, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, fluencji słownej (fonologicznej i fonetycznej) oraz plastyczności mentalnej. Pacjenci z subiektywnym poczuciem pogorszenia funkcji poznawczych prezentowali wyższe nasilenie objawów lękowo-depresyjnych [1].

### Przyczyny zaburzeń neuropsychiatrycznych w COVID-19

Wirus SARS-COV-2 ma możliwość bezpośredniego infekowania mózgu, na co wskazuje jego obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgu. Może również doprowadzać do przesterowania układu immunologicznego, wywołując jego nadaktywność i ryzyko wytwarzania przeciwciał przeciwko receptorom i strukturalnym w OUN. Drogą zakażenia mózgu jest opuszka węchowa. Kolejny mechanizm dysfunkcji neurokognitywnych wiąże się z przewlekłą hipoksją, gdyż niewydolność oddechu w COVID-19 powoduje przewlekłe niedotlenienie komórek organizmu, w tym neuronów, a także zaburzenia krążenia mózgowego krwi. Dysfunkcje neuropsychiatryczne najczęściej występują u pacjen-



tów z ciężkim przebiegiem choroby i z przewlekłym zespołem pokowidowym [2, 7, 21, 32, 33].

Większość pacjentów po przebyciu COVID-19 doświadcza przewlekłych objawów zmęczenia, zaburzeń snu, depresji i lęku, co wiąże się ze zmianami neuroimmunologicznymi, głównie na skutek działania cytokin zapalnych, m.in. interleukiny-6 (IL-6). Aktywacja immunologiczna po COVID-19 może również zakłócać reakcję komórek T helper 17 (TH17) i regulatorowych T (Treg), które wpływają na procesy pamięci i uczenia oraz procesy emocjonalne. Charakterystyczne dla tej choroby przewlekłe zmęczenie, utrzymujące się nawet przez wiele tygodni, jest skutkiem błędnego koła zapalnego prowadzącego do dysfunkcji komórkowych (gł. mitochondriów), co wzmacnia proces zapalny i prowadzi do długotrwałych zmian metabolizmu energetycznego neuronów [14].

W infekowaniu bariery krew-mózg (endothelial cells) i krew – płyn mózgowo-rdzeniowy (epithelial cells) wykazano znaczenie białek S i E, biorących udział w spowolnieniu przepływu mózgowego, a wspomniana już interakcja SARS-CoV-2 z białkiem S poprzez receptory ACE2 w kapilarach endotelium odpowiada za inwazję wirusa do komórek i infekowania OUN. Istnieje ponadto możliwość transferu trans-synaptycznego (podobnie jak w przypadku innych koronawirusów) [13].

Infekcja SARS-CoV-2 na OUN może odpowiadać za przyspieszenie i nasilenie istniejących procesów chorobowych OUN, szczególnie u osób starszych. Wykazano nasilenie się zespołów neuropsychiatrycznych i zaburzeń poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera, którzy przebyli chorobę [20, 33]. Jednym z wyjaśniających mechanizmów jest dysregulacja czynności receptora nikotynowego oraz systemu cholinergicznego, które, obok innych opisanych zmian w OUN, mogą być przyczyną zaburzeń poznawczych po przebyciu COVID-19. Potwierdzono też specyficzną interakcję między glikoproteiną SARS-CoV-2 Spike a receptorami nikotynowymi acetylocholin (nAChR). Wskazuje to na możliwość ochronnej roli nikotyny i innych agonistów cholinergicznym wobec nAChR, stąd potencjalna rola terapeutyczna niektórych przeciwciał monoklonalnych, chroniących układ cholinergiczny u pacjentów z COVID-19 [8, 16]. Interesującym odkryciem były wyniki badań nad znaczeniem polimorfizmu genu APOE (ε4), powszechnie wiązanych z wyższym ryzykiem choroby Alzheimera i gorszym funkcjonowaniem poznawczym. Wykazano, że osoby z polimorfizmem APOE ε4 prezentują wyższe ryzyko zachorowania na ciężką postać COVID-19, gdyż mają niższą aktyw-

ność ACE-2 (a wykazano istotne znaczenie ACE-2 w bezpośrednim infekowaniu tkanki mózgowej) i co się z tym wiąże, wyższe ryzyko zaburzeń poznawczych. U tych pacjentów objawy neuropsychiatryczne w fazie ostrej COVID-19 mogą być bardziej nasilone, będą utrzymywać się dłużej, a nawet wykazywać progresję [9, 18, 33, 34].

Wszystkie długofalowe następstwa COVID-19 nie są aktualnie możliwe do oceny. Pandemia trwa dwa lata, a kolejne mutacje wirusa różnią się dominującymi objawami klinicznymi, zdolnością infekowania, a także najprawdopodobniej skutkami zakażenia dla OUN. Większość obserwacji wskazuje na przejściowy charakter zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów o lżejszym przebiegu choroby, niewymagających hospitalizacji i tlenoterapii oraz znacznie cięższych i dłużej trwających zaburzeniach u pacjentów z ciężką postacią choroby. Nie wiadomo jednak, jak COVID-19 wpłynie perspektywicznie na najmłodszych – dzieci narażone na ekspozycję wirusa w okresie pre- i perinatalnym. Wiadomo, że w powstawaniu zaburzeń neurorozwojowych zakażenia wirusowe mają istotne znaczenie i są (m.in. w schizofrenii), uznane za jeden z ważnych czynników sprzyjających nieprawidłowemu rozwojowi OUN, podwyższający ryzyko zachorowania na schizofrenię, zwłaszcza jeśli oddziałują we wczesnych stadiach rozwoju mózgu [10, 15]. Na razie oceniać możemy jedynie krótko- i długoterminowe (liczone w miesiącach) następstwa COVID-19 dla OUN, natomiast na twarde dowody odległych skutków COVID-19 będziemy więc musieli poczekać jeszcze wiele lat.

### **Badania neuropsychologiczne u chorych z COVID-19**

Z punktu widzenia neuropsychologii można następstwa COVID-19 dla funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego pacjentów porównać do innych zaburzeń stwierdzanych po przebyciu poważnych infekcji wirusowych [3]. Wyniki badań są jednak niejednoznaczne. Brakuje bowiem określenia typowych wczesnych i późnych zaburzeń poznawczych i emocjonalnych oraz czasu ich trwania, tak aby można je było do odpowiedniej kategorii zaliczyć. Nie zostały one jak dotąd ujęte w algorytm pozwalający na ich szybką identyfikację. Istnieje wysoka zgodność w badaniach co do zaburzeń pamięci, uwagi oraz funkcji wykonawczych, które utrzymują się istotnie dłużej, niż dysfunkcje dotyczące innych obszarów poznawczych. Duża metaanaliza wyników badań wykonanych na różnych grupach pacjentów na świecie wykazała, że dysfunkcje poznawcze mają jednak swój charakterystyczny profil w ostrym i przewlekłym

okresie niewydolności oddechowej, chociaż nie muszę wystąpić u wszystkich osób chorych [23].

Badania neuropsychologiczne prowadzone na świecie wykonywane były z użyciem bardzo zróżnicowanej metodologii, często bez możliwości nawiązania bezpośredniego kontaktu z pacjentem (zwłaszcza w okresie ostrej niewydolności oddechowej), co jest podstawą rzetelnie przeprowadzonego badania neuropsychologicznego. Z oczywistych względów w okresie ostrej infekcji nie można było wykonać badania bezpośrednio i wykonywano je za pomocą metod zdalnych, w tym wywiadów telefonicznych nieposiadających norm populacyjnych (np. ang. *TICS – Telephone interview of Cognitive Status*). Nie ma też rzetelnych badań u pacjentów w ciężkim stanie, wnioskowanie opierało się o obserwację zachowania i reakcji pacjenta. W badaniach bezpośrednich osób po przebyciu COVID-19 stosowano różne testy neuropsychologiczne oceniające poszczególne domeny poznawcze. Do oceny całościowego funkcjonowania poznawczego w wielu ośrodkach stosowano testy zwykle przeznaczone do przesiewowych badań w kierunku otępienia, jak Minimal State Examination (MMSE) czy Montreal Cognitive Assessment (MoCA). W ocenie funkcji czołowych – pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych – w wielu badaniach wykorzystywano test FAB (ang. *Frontal Assessment Battery*), krótkie skale pamięci operacyjnej werbalnej i niewerbalnej oraz testy, których wykonanie wymaga kontroli poznawczej i funkcji przełączania pomiędzy różnymi kryteriami zadań, jak test interferencji Stroopa (ang. *Color Word Interference Test*), Trail Making Test (TMT), czy test powtarzania cyfr wstecz. W ocenie funkcji językowych głównie stosowano testy fluencji słownej fonologicznej i kategoryjnej oraz testy do badania zaburzeń językowych, jak BNT (ang. *Boston Naming Test*). Bardzo ważnym aspektem są badania pamięci – zarówno werbalnej, jak i niewerbalnej (np. test Ucznia Werbalnego Reya i niewerbalna skala pamięci Wechslera). W badaniu uwagi stosowano szereg testów wymagających koncentracji uwagi, jej podzielności i ciągłości, jak CPT (ang. *Continuous Performance Test*) czy SDMT (ang. *Symbol Digit Modalities Test*). Testy te dawały informacje na temat sprawności różnych modalności danego procesu, w tym przełożenia procesów mentalnych na wykonanie motoryczne.

Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne zaleca się, aby zwracać uwagę na dysfunkcje poznawcze oraz zaburzenia depresyjne i lękowe utrzymujące się dłużej niż cztery tygodnie od początku choroby. Zaburzenia koncentracji uwagi, pogorszenie pamięci i zaburzenia funkcji wykonawczych utrzymujące się ponad cztery

tygodnie nazwano pokowidowym zamgleniem umysłu – „brain fog”. Wielu badaczy koncentrowało się więc na najbardziej charakterystycznych domenach zaburzeń poznawczych występujących w tym okresie. Jednakże u wielu pacjentów dysfunkcje te mają charakter bardziej trwały i utrzymują się co najmniej 6 miesięcy od choroby. Wymaga to poszerzenia diagnostyki neuropsychologicznej w celu określenia indywidualnego profilu zaburzeń występujących u danego chorego, co ułatwia zaplanowanie odpowiedniej terapii neurokognitywnej. Jest to szczególnie ważne u chorych z ciężkim przebiegiem choroby, o poważniejszym uszkodzeniu płuc, u których zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym dysfunkcje poznawcze, mogą być bardziej nasilone i utrzymywać się dłużej.

W badaniu obserwacyjnym wykonanym w Katedrze Neuropsychologii Klinicznej CM UMK u pacjentów po COVID-19 ze średnim nasileniem objawów choroby stwierdzono subiektywnie oceniane zaburzenia poznawcze u wszystkich badanych, utrzymujące się po 3 do 6 miesiącach od zachorowania. Pacjenci byli w wieku 31–60 lat, dobrze funkcjonujący poznawczo przed chorobą, a w okresie choroby nie wymagali hospitalizacji. U wszystkich jednak dominujące były bóle głowy oraz zaburzenia węchu i smaku. Badania neuropsychologiczne wykazały, że najczęściej występował u nich problem z wykonaniem zadań wymagających sprawności utrzymania uwagi, szybkości reakcji, funkcji wykonawczych, pamięci bezpośredniej i odroczonej oraz fluencji fonologicznej. Interesujące jest jednak, że po około ok. 2 miesiącach terapii neurokognitywnej nastąpiła znaczna poprawa wyników w testach neuropsychologicznych i zmniejszyło się subiektywne poczucie zaburzeń poznawczych. Dane te potwierdzają, że u chorych z dominującym objawem bólu głowy oraz zaburzeniami węchu i smaku, nawet z łagodnym nasileniem objawów choroby, mogą wystąpić dysfunkcje poznawcze utrzymujące się wiele miesięcy, ale są one przemijające.

## Podsumowanie

Podsumowując można stwierdzić wysokie rozpowszechnienie zaburzeń neuropsychiatrycznych w COVID-19, a ich nasilenie i czas trwania zależy od wielu czynników klinicznych, jak profil objawów chorobowych i ich nasilenie, skutkujące zastosowaniem różnych metod leczenia. Dominującymi objawami neuropsychiatrycznymi są zmęczenie, zaburzenia lękowe i depresja oraz dysfunkcje poznawcze, głównie w obszarze pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych i fluencji słownej. U pacjentów

o łagodniejszym nasileniu choroby dysfunkcje poznawcze są łagodniejsze i przemijające, podczas gdy u chorych z ciężkim przebiegiem choroby mogą utrzymywać się dłużej i mieć charakter progresywny. Są one podobne jak w innych ciężkich infekcjach wirusowych. Przyczyną ich są zaburzenia OUN, zmiany w obrębie naczyń i tkanki mózgu oraz metabolizmu komórkowego, a także zmiany zapalne powstałe

wskutek działania bezpośredniego wirusa, jak i na skutek niedotlenienia. Istotnym elementem w etiologii zaburzeń neuropsychiatrycznych są też czynniki psychospołeczne i indywidualne uwarunkowania neurobiologiczne pacjenta. Badania neuropsychologiczne mogą posłużyć do określenia profilu neuropsychologicznego zaburzeń i opracowania indywidualnego planu terapii neurokognitywnej.

### Bibliografia:

1. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163.
2. Baig AM. (2020). Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 11:4017-4020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00725.
3. Bailey EK, Steward KA, VandenBussche Jantz AB, Kamper JE, Mahoney EJ, Duchnick JJ. (2021). Neuropsychology of COVID-19: Anticipated cognitive and mental health outcomes. *Neuropsychology*. 35:335-351. doi: 10.1037/neu0000731.
4. Bansal Y, Kuhad A. (2016). Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 14:610-8. doi: 10.2174/1570159x14666160229114755.
5. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 107:234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
6. Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E i wsp. (2020). Mental Health, Substance Use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic - United States, June 24-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69:1049-1057. doi: 10.15585/mmwr.mm6932a1.
7. Desforges M, Gurdasani D, Hamdy A, Leonardi AJ. (2021). Uncertainty around the Long-Term Implications of COVID-19. *Pathogens*. 10:1267. doi: 10.3390/pathogens10101267.
8. Farsalinos K, Eliopoulos E, Leonidas DD, Papadopoulos GE, Tzartos S, Poulas K. (2020). Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico Identification of an Interaction between SARS-CoV-2 and Nicotinic Receptors with Potential Therapeutic Targeting Implications. *Int J Mol Sci*. 21:5807. doi: 10.3390/ijms21165807.
9. Finch CE, Kulminski AM. (2021). The ApoE Locus and COVID-19: Are We Going Where We Have Been? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 76:e1-e3. doi: 10.1093/gerona/glaa200.
10. Fruntes V, Limosin F. (2008). Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a pathogenesis model? *Med Sci Monit*. 2008 14:RA71-77.
11. Gama Marques J, Madruga Dias J. (2020). Covidophobia: From Cytokine Storm to Mass Hysteria, a New Subtype of Hypochondriasis? *Acta Med Port*. 2;33:856. doi: 10.20344/amp.14322.
12. Guessoum SB, Lachal J, Radjack R i wsp. (2020). Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res*. 291:113264. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113264.
13. Hu J, Jolkkonen J, Zhao C. (2020). Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neurosci Biobehav Rev*. 119:184-193. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.012.
14. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. (2021). Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 131:105295. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.
15. Kneeland RE, Fatemi SH. (2013). Viral infection, inflammation and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 5;42:35-48. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.001.
16. Lagoumintzis G, Chasapis CT, Alexandris N. i wsp. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: In silico identification of interactions between  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and the cryptic epitopes of SARS-Co-V and SARS-CoV-2 Spike glycoproteins. *Food Chem Toxicol*. 149:112009. doi: 10.1016/j.fct.2021.112009.



17. Lorant V, Smith P, Van den Broeck K, Nicaise P. (2021). Psychological distress associated with the COVID-19 pandemic and suppression measures during the first wave in Belgium. *BMC Psychiatry*. 18;21:112. doi: 10.1186/s12888-021-03109-1.
18. Numbers K, Brodaty H. (2021). The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 17:69-70. doi: 10.1038/s41582-020-00450-z.
19. Pahayahay A, Khalili-Mahani N. (2020). What Media Helps, What Media Hurts: A Mixed Methods Survey Study of Coping with COVID-19 Using the Media Repertoire Framework and the Appraisal Theory of Stress. *J Med Internet Res*. 6;22:e20186. doi: 10.2196/20186.
20. Panariello F, Cellini L, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR. (2020). How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry*. 16;11:582345. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345.
21. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL i wsp. (2020) SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell*. 3;27:951-961.e5. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.001.
22. Pirkis J, John A, Shin S i wsp. (2021). Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jul;8:579-588. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2. Epub 2021 Apr 13. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2021 Nov;8:e21.
23. Riordan P, Stika M, Goldberg J, Drzewiecki M. (2020). COVID-19 and clinical neuropsychology: A review of neuropsychological literature on acute and chronic pulmonary disease. *Clin Neuropsychol*. 34:1480-1497. doi: 10.1080/13854046.2020.1810325.
24. Rogers JP, Chesney E, Oliver D i wsp. (2020) Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 7:611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
25. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 4:141-94. doi: 10.1016/j.arr.2005.03.003.
26. Usher K, Bhullar N, Durkin J, Gyamfi N, Jackson D. (2020). Family violence and COVID-19: Increased vulnerability and reduced options for support. *Int J Ment Health Nurs*. 29:549-552. doi: 10.1111/inm.12735.
27. Tanaka T, Okamoto S. (2021). Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nat Hum Behav*. 5:229-238. doi: 10.1038/s41562-020-01042-z.
28. Valenzano A, Scarinci A, Monda V. i wsp. (2020) The Social Brain and Emotional Contagion: COVID-19 Effects. *Medicina (Kaunas)*. 25;56:640. doi: 10.3390/medicina56120640.
29. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA i wsp. (2020). CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 7:875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 14.
30. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A, Carli V. (2020). Adaptation of evidence-based suicide prevention strategies during and after the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 19:294-306. doi: 10.1002/wps.20801.
31. Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*. 24:994-1003. doi: 10.1111/cns.12835.
32. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 41:2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
33. Yamamoto V, Bolanos JF, Fiallos J i wsp. (2020). COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. *J Alzheimers Dis*. 77:459-504. doi: 10.3233/JAD-200831.
34. Xiong N, Schiller MR, Li J, Chen X, Lin Z. (2021). Severe COVID-19 in Alzheimer's disease: APOE4's fault again? *Alzheimers Res Ther*. 12;13:111. doi: 10.1186/s13195-021-00858-9.