

# Psychiatrické aspekty Long Covid

**MUDr. Peter Kovačovič**

Psychiatrická nemocnica Philippa Pinela Pezinok

**Termín Long Covid označuje chorobný stav, ktorý nastáva u časti pacientov v čase dlhšom ako štyri týždne po prekonaní akútnej formy ochorenia vyvolaného vírusom SARS-CoV-2. Podľa doterajších vedomostí sa u každého tretieho človeka v období pol roka od expozície vírusu rozvinie neurologická alebo psychiatrická symptomatika spĺňajúca kritériá pre diagnózu. Komplexný obraz o patofyziológii ochorenia zatiaľ nie je známy, no ukazuje sa, že podstatnú úlohu zohráva spoločné pôsobenie psychologických a biologických faktorov, a to najmä dôsledky prehnanej imunitnej odpovede organizmu, hyperkoagulačný stav, neuroinflamácia, a z toho vyplývajúce poškodenie nervového systému. Vzhľadom na pomerne frekventovanú a závažnú psychiatrickú symptomatiku je potrebné rozpoznanie ochorenia, vedomosť o diferenciálnej diagnostike ako aj o perspektívnych možnostiach manažmentu syndrómu pre lekárov aj pacientov.**

**Kľúčové slova:** Long Covid, kognitívne poruchy, úzkostné poruchy, depresia, patofyziológia, diferenciálna diagnostika

## Psychiatric aspects of Long Covid

**Long Covid is a term reserved for syndrome that manifests in a portion of patients at least 4 weeks after acute exacerbation of disease caused by SARS-CoV-2 virus. According to recent data, every third patient exposed to the mentioned virus develops neurological or psychiatric conditions meeting diagnostic criteria of a disease. Although complete understanding of pathophysiology of this syndrome is still unknown, recent findings suggest underlying psychological and biological mechanisms, namely immune system dysregulation, hypercoagulability, neuroinflammation and resulting neuronal injury. Considering relatively frequent and serious psychiatric symptoms, recognizing symptoms of this disease, differential diagnosis and awareness of possible treatment options is essential for both patients and caretakers.**

**Keywords:** Long Covid, cognitive disorders, anxiety disorders, depression, pathophysiology, differential diagnosis

Psychiatr. prax, 2021;22(2):58-63

## Úvod

Koronavírus SARS-CoV-2, vyvolávajúci ochorenie COVID-19, bol prvýkrát identifikovaný vo Wuhane na sklonku roku 2019. Svetová zdravotnícka organizácia vyhlásila 30. januára 2020 prepuknutie núdzového stavu verejného zdravia medzinárodného dosahu, následne prvá vlna pandémie zasiahla Európu. Antropologička Elisa Perego zverejnila 20. mája 2020 na sociálnej sieti príspevok označený #LongCovid. V príspevku píše, že viaceré médiá v Taliansku začali prinášať správy o tom, ako u približne päťtiny pacientov po prekonaní akútnej fázy ochorenia COVID-19 pretrváva pozitívita nazofaryngeálnych sterov na prítomnosť vírusovej RNA (ribonukleová kyselina) po dobu aspoň 40 dní. Nanešťastie pre týchto pacientov, nešlo iba o samostatné pretrvávanie vírusu v horných dýchacích cestách, viacerých ľudí po prekonaní akútnej fázy ochorenia postihuje rôznorodá patologická symptomatika, nie nutne súvisiaca s poškodením dýchacích ciest.

Približne v tom čase začínali na sociálnych sieťach vznikať svojpomocné skupiny zasiahnutých pacientov označu-

júcich sa ako Long-Hauleri (ľudia, u ktorých pretrvávajú chorobné symptómy po akútnej fáze ochorenia, z angličtiny long - dlho, haul - vliecť sa). Koncom júla 2020 bola zverejnená správa z dotazníkového šetrenia skúmajúca symptómy u týchto pacientov. Z celkového počtu 1567 respondentov všetci uvádzali, že ich obťažuje únava, dve tretiny trpeli bolesťami a ťažkosťami s dýchaním, nasledovali problémy s koncentráciou, fyzickou aktivitou, bolesťou hlavy, poruchy spánku, úzkosť, smútok a výpadky pamäti. Zasiahnutými sú všetky orgánové systémy, no čo je podstatné, pri celkovom kumulatívnom vyčíslení udaných ťažkostí je najviac zasiahnutým orgánovým systémom CNS (centrálne nervové sústava). Napriek limitáciám podobných dotazníkových štúdií to napovedá, že po prekonaní akútnej fázy ochorenia, môže SARS-CoV-2 patologicky pôsobiť na mozgovú tkanivo (1).

V tom období sú zdravotníckym pracovníkom už dobre známe neurologické a psychiatrické komorbidity komplikujúce priebeh akútnej formy ochorenia. Z celonárodnej analýzy hospitalizovaných pacientov realizovanej ešte

počas prvej vlny pandémie v Spojenom kráľovstve vyplýva, že s akútnou formou ochorenia je asociovaná až 62-percentná komorbidity cievej mozgovej príhody (ischemickej aj hemoragickej) a 31-percentná komorbidity „akútnej zmeny osobnosti, správania, kognitívnych schopností alebo vedomia“ zahŕňajúca akútne encefalitidy, encefalopatie, psychózy, neurokognitívne poruchy aj prípad mánie či katatonie (2). Potvrďuje sa, že SARS-CoV-2 postihuje CNS v akútnej fáze a pravdepodobne môže spôsobovať aj pretrvávajúce neuropsychiatrické ťažkosti.

## Epidemiológia

V apríli 2021 vyšla prelomová retrospektívna štúdia sledujúca pacientov v období 6 posledných mesiacov roku 2020 v Spojenom kráľovstve. Analyzovala diagnostikovanie psychiatrickej alebo neurologickej patológie u 236 379 pacientov, ktorí boli pozitívne testovaní na prítomnosť SARS-CoV-2 a preukázala rozvoj akéhokoľvek neurologického alebo psychiatrického ochorenia u 33,62 % pacientov v pozorovanom období. Ďalšími analýzami sa zistilo, že riziko

vzniku patológie je signifikantne vyššie pri SARS-CoV-2 ako pri podobných respiračných vírusoch, preto autori predpokladajú kauzálnu súvislosť medzi prekonanou infekciou a pozorovanými stavmi. Analýza rovnako zistila súvislosť medzi závažnejším priebehom akútnej fázy ochorenia COVID-19 (s rozvojom encefalopatie, delíria alebo nutnosti hospitalizácie na JIS) a neskorším vznikom neurologickej patológie alebo demencie. Pre psychiatrickú komorbidity bola táto súvislosť taktiež potvrdená, ale v menšej miere. Okrem toho, riziko vzniku psychiatrickej komorbidity s časom od expozície klesalo. Tiež sa ukázalo, že vznik neurologického alebo psychiatrického ochorenia sa nevyhýba ani pacientom, ktorí nevyžadovali hospitalizáciu alebo mali mierny priebeh ochorenia (3).

### Klinický obraz

V odbornej verejnosti zatiaľ neexistuje jednoznačný konsenzus, či je Long Covid samostatnou diagnostickou modalitou alebo súhrnom symptómov vyplývajúcich z multiorgánového poškodenia infekciou SARS-CoV-2. Spoločnosť infekčného lékařství ČLS JEP (Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně) odporúča vyhýbať sa tomuto pojmu a preferuje diagnostikovanie jednotlivých syndrémov ako fibróza pľúc, neuropatia alebo kardiomyopatia samostatne. Naproti tomu, viaceré zahraničné inštitúcie vypočuli požiadavky Long-Haulerov a v stanoviskách pre verejnosť zohľadňujú fenomén Long Covid. CDC (anglicky Centers for Disease Control and Prevention) ako Long Covid označuje súhrn symptómov a diagnostických nálezov pretrvávajúcich minimálne 4 týždne po symptomatickom alebo asymptomatickom COVID-e. Svetová zdravotnícka organizácia vyčlenila samostatný kód v rámci Medzinárodnej klasifikácie chorôb - U09: Stav po COVID-19. Jednoznačná spoločná definícia zatiaľ neexistuje, vo všeobecnosti sa však dá povedať, že Long Covid je chorobný stav, ktorý pretrváva viac ako mesiac po diagnóze ochorenia (4).

Klinický obraz ochorenia je veľmi pestrý. Odbornej aj laickej verejnosti sú dobre známe prípady dlhodobého pretr-

vávania anosmie a ageuzie. Prejavy ochorenia okrem toho zahŕňajú symptómy ako migrenózna bolesť hlavy, bolesti na hrudníku, palpitácie, tachykardia, pretrvávanie kašľa, dušnosti, myalgia a artralgia, únava, gastrointestinálne problémy alebo intolerancia ortostatickej polohy (4). Čo sa týka psychiatrickej symptomatiky, podľa už spomínanej 6-mesačnej štúdie boli najčastejšou diagnostikovanou psychiatrickou patológiou v sledovanom období úzkostné poruchy (17,39 %), nasledovali poruchy nálady (13,66 %), poruchy spojené s užívaním psychoaktívnych látok (6,58 %), poruchy spánku (5,42 %), psychotické poruchy (1,40 %) a demencie (0,67 %). V odbornej literatúre sú popísané aj kauzistiky katatonie (3). Veľmi často popisovaným stavom je tzv. Brain Fog, čo je termín označujúci subjektívne prežívanú problematickú koncentráciu alebo schopnosť riešenia problémov s postihnutím krátkodobej pamäti.

### Podobné alebo pridružené ochorenia:

Klinický obraz Long Covid je podobný nasledujúcim etiologicky multifaktoriálnym ochoreniam. Doterajšie vedomosti o liečbe a patogenéze týchto diagnóz by mohli vysvetliť ťažkosti pacientov s Long Covid, a tiež je možné, že niektorí pacienti by mohli spĺňať diagnostické kritériá syndrémov s potenciálom využitia zaužívaných liečebných postupov.

- Fibromyalgia je chronické bolestivé ochorenie s pridruženou únavou a poruchami spánku, príp. gastrointestinálnymi poruchami. Rovnako ako u Long Covid sa v etiológii ochorenia predpokladá úloha environmentálnych faktorov ako je predchádzajúca vírusová infekcia. Liečebné modalities okrem režimových opatrení a kognitívne-behaviorálnej terapie využívajú antidepresíva zo skupín SNRI (inhibitory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu), SSRI (selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu), TCA (tricyklické antidepresíva) a gabapentinoidy (6).
- ME/CSF je anglická skratka pre myalgickú encefalomyelitídu alebo chronický únavový syndróm.

Diagnostické kritériá syndrómu sú vymedzené prítomnosťou únavy, zhoršenia symptómov po námahe, plytkého spánku bez vplyvu na zlepšenie únavy s kognitívnym postihnutím alebo ortostatickou intoleranciou. V liečbe je možné využiť koenzým Q10, antidepresíva, analgetiká alebo antivirotiká.

- POTS pomenúva syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie. Pri tomto ochorení nastáva tachykardia 5 až 10 minút po zaujatí ortostatickej polohy bez prítomnosti hypotenzie. Objavujú sa palpitácie, charakteristická je pretrvávajúca únava a intolerancia námahy. Farmakoterapia zahŕňa pyridostigmín, propranolol, ivabradín a režimové opatrenia ako zvýšenie príjmu soli a tekutín, cvičenie a kompresné návleky.
- Posledným podobným syndrómom je MCAS, alebo syndróm prehnanej aktivity mastocytov, u ktorého je opäť patognomická únava. Okrem toho je charakteristické nadmerné vyplavovanie granúl mastocytov spôsobujúce kožné prejavy ako utrikária a angioedém, gastrointestinálne prejavy, pískavé dýchanie, synkopy a tachykardiu, konjunktivitídu s pruritom, bolesti hlavy, úzkosti, dysomniou a kognitívne poruchy. Osvedčenou liečbou sú antihistaminiká H1 a H2 histamínových receptorov, antagonisti leukotriénu a kyselina kromoglyková (4).

### Patofyziológia

Na popis neuropsychiatrickej patofyziológie Long Covidu existuje viaceré hypotézy. Spočiatku sa vzhľadom na podobnosť s príbuznými koronavírusmi SARS (anglicky Severe Acute Respiratory Syndrome) a MERS (anglicky Middle East Respiratory Syndrome) uvažovalo o priamom napadnutí CNS vyúsťujúcim v neuroinflamáciu a následne degeneráciu mozgových štruktúr. Vedecký konsenzus v tejto oblasti zatiaľ nie je jednoznačný. Konsenzuálnejším sa ukazuje následok prehnanej odpovede organizmu na infekciu SARS-CoV-2, čo zahŕňa imunologické zmeny, zápalové postihnutie na multisystémovej úrovni a z toho vyplývajúce sekundárne zmeny (4,7).

**Priame pôsobenie vírusu:**

Prítomnosť vírusovej RNA SARS-CoV príbuzného predchodcu SARS-CoV-2 bola imunohistochemickými metódami preukázaná v CNS (8). Vírus SARS-CoV-2 vstupuje do bunky väzbou S1 podjednotky spike proteínu na bunkový ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým 2) receptor. Tieto receptory sa nachádzajú na bunkách čuchového epitelu ale aj na štruktúrach CNS, predominantne na bunkách glie a pravdepodobne aj v oblasti riadenia dýchania v predĺženej mieche, v motorickom kortexe a v mezencefalických nuclei raphe (9,10). Neurotropizmus vírusu je preukázateľný vo väzbe na čuchový epitel spôsobujúci charakteristickú stratu čuchu. Iným typickým nálezom je hypogeuzia. Vzhľadom na uvedené a na neuropsychiatrickú manifestáciu COVID-19 sa predpokladá možnosť priamej infiltrácie mozgového parenchýmu viriónmi. Hypoteticky by sa virióny mohli do CNS dostať buď retrográdnym transportom z čuchového epitelu respektíve z hlavových nervov zapojených v chuťovej dráhe, alebo priamo vďaka narušeniu hematoencefalickej bariéry či endotelu a schopnosti viazať sa na štruktúry s ACE2 receptormi (11). K rozšíreniu vírusu v CNS by mohol prispieť aj anterográdny transport umožnený neuropilínom 1 pri súčasnej expresii ACE2 na nervovej bunke (12). ACE2 receptor v mozgu sa podieľa nielen na regulácii krvného tlaku prostredníctvom renin-angiotenzín-aldosteronového systému, ale funguje aj protektívne v procesoch neuroinflamácie spojennej so starnutím, demyelinizačných ochoreniach, Alzheimerovej choroby a neuropsychiatrických patológiach (13). Narušenie homeostázy tohto protektívneho systému väzbou vírusu na receptor by preto mohlo vysvetľovať klinicky pozorované zmeny. Napriek všetkému uvedenému, imunohistochemické skúmanie mozgov obetí COVID-u post mortem zatiaľ prítomnosť vírusovej RNA nepotvrdzuje (14). Navyše sa ukazuje, že vírus sa podieľa na poškodení CNS aj inými spôsobmi.

**Systémová zápalová odpoveď:**

V ideálnom prípade dochádza po expozícii vírusu u človeka k dobre regu-

lovanej imunitnej odpovedi sprevádzajúcej symptomatický alebo asymptomatický priebeh ochorenia a k vyzdraveniu. Bohužiaľ, COVID-19 je charakteristický najmä dysreguláciou imunitného systému manifestujúcou sa ako cytokínová búrka so systémovou zápalovou odpoveďou. Výrazne elevovanými sú IL-2 (interleukín 2), IL-4 (interleukín 4), IL-6 (interleukín 6), CCL3 (chemokínový ligand 3), interferón  $\gamma$  a VEGF (vaskulárny endotelový rastový faktor) (15). Práve cytokíny môžu facilitovať rôzne formy poškodenia v CNS či už priamo, alebo sekundárne. Na animálnych modeloch bolo preukázané, že interleukín 6 spôsobuje hyperexcitačný stav CNS znížením amplitúdy postsynaptického inhibičného potenciálu. Mechanizmus spočíva v modifikovaní rovnováhy medzi expresiou a internalizáciou GABA (kyselina gama-aminomaslová) receptorov, ako aj priamym pôsobením IL-6 na tieto receptory (16). Ďalšími hypotetickými vplyvmi IL-6 na CNS by mohlo byť ovplyvnenie normálnej mitochondriálnej funkcie a k tomu pridružená únava. Pozorovaným efektom IL-6 bolo zvýšenie aktivity predného cingulárneho kortexu, regiónu, ktorý pravdepodobne zohráva úlohu v etiológii depresie (17). Oproti tomu, IL-4 má dokázaný protektívny efekt zvýšením proliferácie mikroglie, ktorý však pri nadmernej aktivácii môže pôsobiť nepriaznivo (18). Interferón- $\gamma$  je zasa známy inhibíciou remyelinizácie pri demyelinizačných léziách (19).

**Mikrovaskulárne poškodenie:**

Druhou charakteristikou patológiou sprevádzajúcou COVID-19 je hyperkoagulačný stav. K tomu je pridružené poškodenie endotelu s aktiváciou komplexu, vyplavením pro-zápalových cytokínov a hypoxickým poškodením s endotelitídou. Týmto spôsobom dochádza aj k mikrovaskulárnemu poškodeniu v CNS, trombotickým komplikáciám a mikroinfarktom mozgového parenchýmu. Hypoxické poškodenie mozgového parenchýmu bolo najrozšírenejším patologickým nálezom mozgov postihnutých jedincov (19). Dochádza tiež k zvýšeniu permeability hematoencefalickej bariéry, čo sa uplatní na vplavení nepriaznivo pôsobiacich cytokínov do CNS spomenutých vyššie (7).

**Neuroinflamácia:**

Vyústením uvedených mechanizmov je zápalové poškodenie CNS cytokínmi. Rovnakým mechanizmom je mediovaná neuroinflamácia v prípade nežiaducich účinkov CAR (chimérový antigénový receptor) T-bunkovej terapie hematologických malignít (20). Post mortem bola neuroinflamácia preukázaná patologickým skúmaním v mozgoch ľudí, ktorí umreli v súvislosti s COVID-19. Rozsiahla aktivácia mikroglie bola pozorovaná najmä v oblastiach postihnutých hypoxiou alebo infarktmi, mikrogliálne noduly a neuronofágia sa vyskytovali v mozgovom kmeni. Ojedinelým nálezom bola infiltrácia T-lymfocyty perivaskulárne a v mozgovom parenchýme (14).

**Neurodegenerácia:**

Neurodegeneratívne zmeny mozgu pacientov po COVID-19 boli preukázané vo viacerých oblastiach CNS, najmä v štruktúrach limbického systému. Signifikantne znížený objem šedej hmoty bol prítomný v parahipokampe, laterálnej orbitofrontálnej kôre a v inzulárnej kôre ľavej mozgovej hemisféry. Neurodegenerácia týchto štruktúr, asociovaných s primárnym čuchovým a chuťovým kortexom, opäť hovorí v prospech hypotézy o priamom poškodení CNS vírusom prostredníctvom retrográdného transportu z čuchového epitelu. Neutešivo pôsobia tieto nálezy hlavne z dôvodu podieľania sa postihnutých štruktúr na mnestických funkciách (21). Neurodegenerácia bolo preukázaná aj nálezom rozpadových neurofilament v sére pacientov po prekonaní akútnej formy ochorenia (7).

**Pridružené faktory:**

Okrem spomenutého sú v patogenéze ochorenia hypotetizované aj faktory vyplývajúce zo závažnosti akútneho COVID-u. Hypoxické poškodenie mozgového parenchýmu môže súvisieť aj s poškodením pľúc vyžadujúcim mechanickú ventiláciu. Po delíriu, čo je častá komplikácia akútnej fázy, vo zvýšenej miere nasleduje rozvoj kognitívneho poškodenia. Kognitívne deficit sa globálne objavujú až u 20 - 40 % pacientov po hospitalizáciách na jednotkách intenzívnej starostlivosti (22, 23).

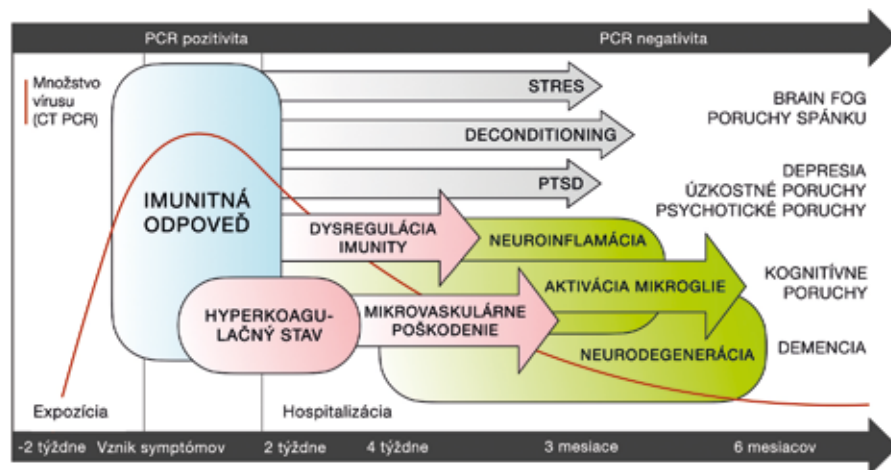
Nie menej podstatnými sú taktiež pridružené psychologické a sociálne faktory. Potvrdenie pozitivity SARS-CoV-2 počas pandémie, v čase obmedzených zdrojov, je samo o sebe výrazne stresujúcim faktorom. Závažou sú existenčné obavy v spojitosti so socioekonomickými dopadmi potenciálne invalidizujúceho ochorenia. Nepriaznivým efektom hospitalizácie je tzv. deconditioning, teda negatívne prispôbovanie sa organizmu zníženým nárokom na jeho činnosť. Ohrozenie života, najmä u hospitalizovaných na JIS, je traumatizujúcim zážitkom podieľajúcim sa na rozvoji post-traumatickej stresovej poruchy (7). V neposlednom rade dlhodobé pretrvávanie chorobných a bolestivých symptómov podmieňuje chronickú psychickú nepohodu s rizikom suicídia (24). Popísaná patofyziológia ochorenia je graficky znázornená na obrázku 1.

### Liečba

Kauzálna liečba Long Covid neexistuje. Dôležitá je vzhľadom na častú únavu režimová liečba, na Slovensku je možná kúpeľná liečba, aktuálne žiaľ nie z psychiatrickej indikácie.

Základom liečby je multidisciplinárna starostlivosť a symptomatická liečba jednotlivých symptómov ochorenia, nevyhnutná je diferenciálna diagnostika k odlišeniu postihnutia viacerých orgánových systémov. Symptomatická liečba v rámci psychiatrie zahŕňa využitie antipsychotík pri psychotickej symptomatike, antidepresív pri depresívnej, anxiolytík pri úzkostiach a podobne. Nevyhnutná je dôsledná anamnéza a využitie kombinovaného efektu psychofarmák, napríklad využitie hypnoticky pôsobiacich antidepresív s pridruženým anxiolytickým efektom. Rovnako dôležité je postupné navyšovanie z najnižších terapeutických dávok. V prípade stanovenia závažnosti poruchy kognitívnych funkcií je dôležité neuropsychiatrické vyšetrenie doplnené o pomocné techniky, následne sledovanie pacienta a včasné rozpoznanie prípadného prehĺbenia kognitívneho deficitu (7). Okrem toho je samozrejme vhodná štandardná paleta nefarmakologických intervencií ako psychoterapia, psychoedukácia, psychosociálna rehabilitácia,

**Obrázok 1.** Patofyziológia neuropsychiatrickej symptomatiky Long Covid



Prispôbené, pôvodný graf: Nalbandian, A. et al. (2021) *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med* 27, 601–615.

pri závažnom postihnutí invalidizácia alebo až inštitucionalizácia.

Neexistujú zatiaľ jednoznačné dôkazy v prospech alebo neprospech jednotlivých farmák. Vhodným by sa mohlo ukázať podávanie extraktov ginka pri nezávažných kognitívnych poruchách a pri Brain Fog, no efekt pri podobných postihnutiach po chemoterapii nebol preukázaný (25). Uvažuje sa o role suplementácie melatonínu pri poruchách spánku, keďže aj v súvislosti s akútnym COVID-om sa objavili štúdie pozitívneho vplyvu protizápalového vplyvu tohto hormónu na patogenézu ochorenia (26). Pri vyššie spomínaných podobných pridružených ochoreniach je zasa vhodné použiť overené postupy liečby pre tieto diagnostické jednotky.

Jednoznačným preventívnym opatrením je imunizácia ešte pred vypuknutím ochorenia prostredníctvom vakcinácie.

### Záver

Long Covid je označenie pre chorobný stav pretrvávajúci aspoň 4 týždne po akútnej fáze ochorenia, postihujúci viaceré systémy, až v tretine s neuropsychiatrickou manifestáciou. Vyskytuje sa aj pri asymptomatických infekciách, pričom závažnejší priebeh predikuje vyššie riziko rozvoja Long Covid.

Zohľadnením biopsychosociálneho modelu v etiológii Long Covid a uvedených výsledkov vedeckého skúmania sa dá vytvoriť integratívny model vzniku tohto chorobného stavu. Podkladom sú pravdepodobne primárne účinky sys-

témového pôsobenia SARS-CoV-2 na organizmus, sekundárne zmeny CNS z nich vyplývajúce, iatrogénne faktory najmä v súvislosti s hospitalizáciou a psychologické pôsobenie stresorov. Vo výslednej klinickej závažnosti ochorenia sa potom uplatnia individuálne protektívne faktory ako nižší vek alebo fenotyp jedinca, ale aj iatrogénne ako včasne a vhodne volená liečba a psychologické zdroje chorého. Ako odborná verejnosť vstupujeme do tejto rovnice podporou prevencie, ale najmä na strane protektívnej. Rozpoznanie symptómov a správna liečba môže poskytnúť mnohým chorým úľavu a predchádzať invalidizujúcim a potenciálne fatálnym následkom.

*Autor prijal honorár za článok pre Gedeon Richter.*

### Literatúra

- Lambert NJ, et al. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine. 2020.
- Varatharaj A, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875–882.
- Taquet M, et al. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021; 8(5):416–427.
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases (London, England)*. 2021;1–18. Advance online publication.
- Zain SM, et al. Excited Catatonia – A Delayed Neuropsychiatric Complication of COVID-19 Infection. *Cureus*, 2021;13(3): e13891.
- Claw D. J. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 2014;311(15):1547–1555.
- Nalbandian A, et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27: 601– 615.
- Xu J, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases : an of-*

- official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005; 41(8): 1089–1096.
9. Sungnak W, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*. 2020;26(5):681–687.
10. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *Journal of neurochemistry*. 2008;107(6): 1482–1494.
11. Meinhardt J, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience*. 2021;24(2):168–175.
12. Reza-Zaldivar, E. et al. Infection Mechanism of SARS-CoV-2 and Its Implication on the Nervous System. *Frontiers in immunology*, 2021;11:621-735.
13. Huang, J. et al. Potential of SARS-CoV-2 to Cause CNS Infection: Biologic Fundamental and Clinical Experience. *Frontiers in neurology*, 2020;11:659.
14. Thakur K, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain : a journal of neurology*, awab.2020;148. Advance online publication.
15. Patterson BK, et al. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:2520.
16. Garcia-Oscos F, et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol Psychiatry*. 2012;71(7):574-82.
17. Kappelmann N, et al. (2021). Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105-295. Advance online publication.
18. Zhao X, et al. (2015). Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(32):11281–11291.
19. Lin W, et al. Interferon-gamma inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. *Brain : a journal of neurology*, 2006;129(5): 1306–1318.
20. Lee D, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2019;25(4): 625–638.
21. Douaud G, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2021.06.11.21258690.
22. Inouye SK, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2016;12(7):766–775.
23. Sakusic A, Rabinstein AA. Cognitive outcomes after critical illness. *Current opinion in critical care*. 2018;24(5):410–414.
24. Hooley JM, et al. Chronic pain and suicide: understanding the association. *Current pain and headache reports*. 2014;18(8):435.
25. Barton D, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(4):1185–1192.
26. Zhang R, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sciences*, 2020;250:117-583.

**MUDr. Peter Kovačovič**

Psychiatrická nemocnica Philippa  
Pinela Pezinok  
kovacovic@pnpp.sk

