

MAŁGORZATA ULMAN

LOGO-MED – Gabinet Neurologopedyczny w Przeworsku

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-9846>

Zaburzenia sprawności językowych i funkcji poznawczych u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2

Linguistic and Cognitive Skills Disfunctions
in Patients Infected with SARS-CoV-2

STRESZCZENIE

W dobie pandemii SARS-CoV-2 prowadzone są badania dotyczące bezpośrednich i odległych skutków zachorowania na COVID-19 dla językowego i poznawczego funkcjonowania człowieka. Niniejszy artykuł ma charakter przeglądowy, koncentruje się wokół neurologicznych powikłań zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2 przejawiających się trudnościami poznawczymi i językowymi, określanymi jako „mgła covidowa”. Celem opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu badań klinicznych i ustalenie paradygmatu problemów dotyczących diagnozy i terapii logopedycznej osób, które przechorowały COVID-19.

Słowa kluczowe: COVID-19, nekroza, neurodegeneracja, zaburzenia mowy, „mgła covidowa”

SUMMARY

SARS-CoV-2 pandemic has attracted a variety of research concerning direct and indirect repercussions of COVID-19 in terms of human linguistic and cognitive functions. The following article is an overview focusing on neurological complications of coronavirus infection presenting with cognitive and linguistic disfunctions defined as COVID-19 brain fog. The aim of the article is to demonstrate current clinical studies and to set a paradigm with regard to the issues of diagnosing and treating patients who recovered from COVID-19.

Key words: COVID-19, necrosis, neurodegeneration, speech impairment, COVID brain fog

CHARAKTERYSTYKA I WYSTĘPOWANIE KORONAWIRUSA SARS-COV-2

Termin *koronawirus* nawiązuje do łacińskiego słowa *corona* oznaczającego ‘wieniec, koronę’, a przez to wskazuje na szczególną cechę budowy tej kategorii wirusów, które w obrazie mikroskopowym otoczone są pierścieniem mniejszych struktur. Koronawirusy stanowią grupę wirusów otoczkowatych posiadających dodatni, jednoniciowy genom RNA, wywołują infekcje dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Wyodrębnia się ich cztery rodzaje, są nimi: alfakoronawirus, betakoronawirusy, gammakoronawirus i deltakoronawirus. Alfa i Beta-CoV mogą infekować ludzi, podczas gdy Gama i Delta-CoV infekują głównie ptaki.

Koronawirusy znane były dotąd jako patogeny wywołujące występowanie łagodnych i przemijających objawów chorobowych w obrębie układu oddechowego. Zainteresowanie nimi gwałtownie wzrosło w ciągu ostatnich lat wraz z pojawieniem się nowych, wysoce zakaźnych wariantów¹ (Wawrzyniak et al. 2019, 2). W latach 60. wyizolowano i opisano dwa ludzkie patogeny: HCoV-229E oraz HCoV-OC43 (ang. *human coronavirus*) wywołujące zakażenia układu oddechowego, które przez lata odpowiadały za około 15–30% łagodnych przebiegów.

W 2002 roku w chińskiej prowincji Guangdong wyizolowano inny gatunek ludzkiego, zakaźnego koronawirusa SARS-CoV (ang. *severe acute respiratory syndrome*), który spowodował śmierć około 10% mieszkańców regionu i doprowadził do ogłoszenia epidemii², natomiast w roku 2012 na Bliskim Wschodzie wystąpiły przypadki niewydolności układu oddechowego spowodowane pojawieniem się koronawirusa MERS (ang. *middle east respiratory syndrome*), wówczas jednak nie ogłoszono stanu epidemii (Polz-Dacewicz 2019, 113). W styczniu 2019 roku w mieście Wuhan w Chi-

¹ Badania wykazały istnienie dużej grupy wirusów odzwierzęcych przekraczających barierę międzygatunkową. Wirus SARS, podobnie jak i MERS, to wirusy zoonotyczne, wywołujące zakażenia zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Za ich naturalny rezerwuuar uznano nietoperze (Polz-Dacewicz 2019). W wyniku dwukrotnego przełamania gatunkowego, w pierwszym rzędzie pomiędzy nietoperzami a innymi ssakami – żywicielami pośrednimi, w kolejnym zaś pomiędzy wymienionymi ssakami a człowiekiem, wirusy te mogą stać się patogenne dla ludzi. W przypadku wirusa SARS żywicielami pośrednimi były jenoty i cywety palmowe, z kolei w przypadku wirusa MERS – wielbłądy (Wawrzyniak et al. 2020, 2).

² Wówczas rozpoczęto intensywne badania naukowe, w wyniku których zidentyfikowano kolejne ludzkie koronawirusy – NL63 oraz HKU1. W listopadzie 2003 roku, wraz z sezonowością zachorowań, a także w wyniku zastosowania środków zapobiegających dalszemu rozprzestrzenianiu się wirusa, SARS-CoV zaniknął. W związku z tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła eradykację tego wirusa (Polz-Dancewicz 2019, 113).

nach stwierdzono zachorowania wywołane nowym typem koronawirusa 2019-nCoV (ang. *novel coronavirus*), a jego szybkie rozprzestrzenianie się doprowadziło do pandemii (Zhao et al. 2020). Badania wykazały związek tego koronawirusa z wirusem SARS. Międzynarodowa Komisja Klasyfikacji Wirusów (ang. *International Virus Classification Commission – ICTV*) nadała mu nazwę SARS-CoV-2, a Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization – WHO*) wyodrębniła nową jednostkę chorobową – COVID-19 (Polz-Dacewicz 2019, 2). Wirus SARS-CoV-2 należy do rodzaju Beta-CoV i jest uznawany za przyczynę trzeciej największej w ciągu ostatnich 20 lat epidemii COVID-19, tuż po przypadkach ciężkiego ostrego zespołu oddechowego wywołanego przez SARS oraz bliskowschodniego zespołu zaburzeń oddechowych wywołanego przez MERS (Chan et al. 2020).

MECHANIZMY NEUROINFEKCJI

Badania wykazują, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 najczęściej prowadzi do niewydolności układu oddechowego, ale może powodować także zaburzenia w funkcjonowaniu innych układów organizmu, m.in. ośrodkowego układu nerwowego (Koralnik, Tyler 2020). Wirusy (w tym koronawirus CoV) są neuroinwazyjne i neurotropowe, wiążą się z potencjalnymi objawami neuropatologicznymi u osób bardziej wrażliwych i podatnych na infekcję³. Infekcja może prowadzić do zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu⁴, a nawet śmierci chorego. O możliwości zainfekowania układu nerwowego decydują zarówno czynniki związane z wirusem (mutacje w określonych genach wirulencji), jak też czynniki związane z organizmem gospodarza (immunodepresja, wiek, choroby współistniejące)⁵.

³ Chociaż centralny układ nerwowy jest dobrze chroniony przed większością infekcji wirusowych przez złożone mechanizmy (bariera krew - mózg, reakcja immunologiczna), to wirusy w pewnych warunkach mogą przedostać się do mózgu i doprowadzić do jego uszkodzeń i dysfunkcji.

⁴ Xiang i in. w pekińskim szpitalu Ditan potwierdzili obecność SARS-CoV-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z COVID-19, u których objawy kliniczne wskazywały na wirusowe zapalenie mózgu, podobnie Mingxiang i in. w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentki z wirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wykryli SARS-CoV-2 (za: Yachou et al. 2020).

⁵ U pacjentów z zainfekowanym układem oddechowym (zespół MERS-CoV) zidentyfikowano zmiany rozlane w kilku obszarach mózgu, w tym w istocie białej, obszarach podkorowych oraz części czołowej, skroniowej i ciemieniowej kory mózgowej (Arabi et al. 2015; Ritchie et al. 2020).

Wirus może zainfekować obwodowy bądź ośrodkowy układ nerwowy przez bezpośrednie zakażenie zakończeń nerwowych w tkankach i wykorzystanie połączeń aksonalnych lub poprzez infekcję komórek układu krążenia i przełamanie bariery krew – mózg⁶ (Koyoncu et al. 2013). Kiedy wirus zaatakuję ośrodkowy układ nerwowy, następuje reakcja obronna organizmu gospodarza – aktywacja mikrogleju. Obecność aktywowanych komórek glejowych wskazuje na neuropatologię, jest markerem uszkodzenia mózgu i stanu neurozapalnego⁷. Manifestacja objawów neurologicznych u pacjentów z infekcją wirusową jest wynikiem „burzy cytokinowej”. Wykazano, że cytokiny zapalne i białko C-reaktywne (CRP) odgrywają istotną rolę w rozwoju objawów SARS, a stan zapalny może trwać jeszcze długo po zachorowaniu, gdyż cząsteczki SARS-CoV-2 rozprzestrzeniają się przez błonę śluzową dróg oddechowych, infekują inne komórki, powodując zmiany w komórkach odpornościowych organizmu (Chen et al. 2020). Najnowsze badania potwierdzają, że objawy kliniczne COVID-19 są związane z czynnikami zapalnymi i podwyższonym poziomem CRP (Huang et al. 2020).

Wyniki klinicznych badań wskazują, że do zmian czynnościowych oraz anatomicznych w mózgu w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 może dochodzić na kilka sposobów. Wirus bezpośrednio atakuje mózg chorych (poprzez nerw węchowy rozprzestrzenia się do pnia mózgu i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego, a także przedostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (Li et al. 2020). Obecność koronawirusa potwierdzono w neuronach, mikrogleju, astrocytach, komórkach śródbłonna, komórkach wyściółki oraz w nerwowych komórkach macierzystych (*neural stem cells*, NSC)⁸ (Talarowska 2021). Coraz więcej jest dowodów

⁶ Wirusy neurotropowe tworzą mechanizmy ucieczki spod immunologicznego nadzoru organizmu gospodarza, by uzyskać dostęp do ośrodkowego układu nerwowego. Wirusy te są potencjalnymi sprawcami uszkodzeń neuronów, wywołują ogólnoustrojowe i miejscowe reakcje zapalne. Pierwotna infekcja neuronów prowadzi do ostrej dysfunkcji komórek, czego następstwem może być zapalenie mózgu i rdzenia, czasem wiążące się z ryzykiem śmierci pacjenta (Wang et al. 2004).

⁷ Stan zapalny w obrębie układu nerwowego wyjaśniany jest poprzez mechanizm wydzielania cytokin i aktywację proteaz. Proteazy, atakując układ odpornościowy lub bezpośrednio układ neuronalny, przyczyniają się do aktywacji mikrogleju w mózgu.

⁸ Badania autopsyjne przeprowadzane w czasie trwania epidemii SARS w 2004 roku wykazały obecność wirusa SARS-Cov-1 przede wszystkim w korze mózgowej oraz podwzgórzu chorych, a także w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przypadku koronawirusa-2 wyniki badań płynu mózgowo-rdzeniowego pobranego od pacjentów nie dają jednoznacznych odpowiedzi. Zaobserwowano co prawda w tej grupie chorych zaniki mózgowe będące konsekwencją niedotlenienia, obrzęk tkanki mózgowej oraz zmiany demielinizacyjne, jednak nie udało się bezpośrednio powiązać tych zmian z infekcją wirusową (Huang et al. 2020). Możliwym mechanizmem uszkodzeń jest etiologia na-

na to, że komórki glejowe w mózgu mogą przekształcić się w agresywne komórki efektorowe, doprowadzając do neuronalnych uszkodzeń (Nakajima et al. 2001). W zależności od wzajemnego oddziaływania cytokin pro- i przeciwzapalnych uwalnianych w odpowiedzi na infekcję wirusową mikroglej może doprowadzać zarówno do krótkotrwałej neuroprotekcji, jak też może wyzwalać długotrwały proces neurodegeneracji. Infekcja wirusowa i neurozapalenie mogą zatem prowadzić do dysfunkcji mózgu i uszkodzeń mózgu czy to poprzez bezpośrednie działanie cytotoxiczne, czy też przez wtórne reakcje zapalne, a przez to mogą być wyzwalaczami choroby neurodegeneracyjnej⁹ (Van den Pol 2006).

Wyniki badań neuroobrazowych potwierdziły występowanie nieprawidłowości w mózgu, które były związane z infekcją SARS-CoV-2. Egbert i współautorzy, którzy dokonali syntezy wyników badań opublikowanych w 26 artykułach naukowych, gdzie przedstawiono 21 opisów przypadków oraz wyniki pięciu badań kohortowych, potwierdzili, że badanie neuroobrazowe u 124 spośród 361 wykazało nieprawidłowości (zmiany hipodensyjne wskazujące na obniżenie gęstości istoty białej), co stanowi 34% ogółu badanych. Opisane nieprawidłowości stanowiły około 76% wszystkich zmian strukturalnych w obrębie ośrodko-

czyniowa oraz zapalna (obejmująca cały organizm lub jedynie mózg). Jednak nadal nie ma jasności, czy zmiany te są bezpośrednią konsekwencją infekcji, czy też następstwem całej kaskady procesów zachodzących w organizmie (tzw. burza cytokinowa oraz neurozapalenie). Prawdopodobny mechanizm patofizjologiczny może być powiązany z osłabieniem układu odporności wrodzonej, stanowiącego pierwszą linię obrony gospodarza, a także ze zmianami w morfologii komórek odpornościowych (tzw. efekt cytopatyczny), czy nawet procesem autoimmunizacji. Istota biała mózgu jest szczególnie podatna na uszkodzenia niedokrwienne w COVID-19 i ma również kluczowe znaczenie dla prawidłowej sprawności poznawczej. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że hipoperfuzja mózgowa przyspiesza akumulację amyloidu- β (A β) i jest powiązana z patologią białka τ TDP-4. Obszarem mózgu szczególnie wrażliwym na infekcje koronawirusowe jest hipokamp, co zwiększa prawdopodobieństwo deficytów pamięci oraz ryzyko wystąpienia objawów choroby Alzheimera w późniejszym czasie (Ritchie et al. 2020).

⁹ Istnieją dowody wskazujące na to, że w komórkach nerwowych funkcjonują określone cząsteczki, które mogą pełnić rolę receptorów dla układu odpornościowego, tworzyć system do modulowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w mózgu (Boulanger 2009). Te cząsteczki pełnią również ważną funkcję w procesie neuroplastyczności – organizacji sieci neuronowych oraz synaps. Autonomiczna aktywacja komórek neuronalnych za pomocą wrodzonych receptorów podczas infekcji wirusowych może zagrozić mechanizmom neuroplastyczności i wywołać dysfunkcje neuronów. Stan zapalny spowodowany infekcją wirusową wykazuje podobieństwo do stanów chorobowych obserwowanych we wczesnej fazie choroby neurodegeneracyjnej, wpływając na ekspresję białek, która jest istotna dla transmisji synaptycznej (Deleidi et al. 2010).

wego układu nerwowego¹⁰. Najczęstszymi wskazaniami klinicznymi do przeprowadzenia neuroobrazowego badania mózgu były: zmieniony stan psychiczny, omdlenia, upadki, a także ogniskowe deficyty neurologiczne (Egbert et al. 2020, 544–547).

ZABURZENIA NEUROLOGICZNE U PACJENTÓW Z COVID-19

Badania dotyczące objawów neurologicznych u chorych zakażonych SARS-CoV-2 prowadzone są nieustannie i wszystkie jednoznacznie wskazują, że zachorowanie na COVID-19 wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań neurologicznych. Zespół badaczy z Ospedale Maggiore Policlinico w Mediolanie wykazał, że w grupie liczącej 53 pacjentów u ponad 77% w okresie między 5. a 10. miesiącem po hospitalizacji z powodu COVID-19 występował co najmniej jeden objaw neurologiczny, a u ponad 46% występowały więcej niż trzy objawy neurologiczne, najczęściej były to: bezsenność, senność w ciągu dnia i problemy z chodzeniem, rzadziej natomiast występowały bóle głowy, zmniejszona zdolność do wyczuwania zapachów (hiposmia) bądź utrata smaku. Jak zaobserwowali naukowcy, aż u 90% badanych po przebyciu COVID-19, występowały jakieś zaburzenia, z których istotną część stanowiły objawy neurologiczne¹¹ (Stelmach 2021).

Niektóre zaburzenia neurologiczne mogą wystąpić dopiero w odległym okresie od zachorowania na COVID-19, do objawów odroczonej należą niespecyficzne zaburzenia czynności poznawczych, m.in. deficyty pamięci czy spowolnienie myślowe. Ich występowanie jest interpretowane jako wynik przyspieszonego starzenia się mózgu po przebytej infekcji,

¹⁰ Zmiany strukturalne w mózgu zostały opisane w odniesieniu do rzutowej fazy choroby, nie były one ograniczone do konkretnej struktury mózgu, ich występowanie stwierdzono obustronnie w przysrodkowych płatach skroniowych, czołowych, potylicznych i ciemieniowych, obejmowały też m.in. wyspę, zakręt obręczy, wzgórze; śródmózgowie, most, zakręty przyhipokampowe i zwoje podstawy, ciało modzelowate oraz nerwy węchowe. (Virhammar et al. 2020, 445).

¹¹ Powikłania neurologiczne u pacjentów z COVID-19 opisał prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda, szef Kliniki Neurologii UM w Lublinie i prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, w tekście, który ukazał się w „Kurierze Medycznym”. Badacz wskazał na objawy encefalopatii: podsypanie, zaburzenia świadomości, bóle głowy, nudności i wymioty. Bezpośrednim następstwem inwazji wirusa na ośrodkowy układ nerwowy jest zapalenie opon mózgowych i mózgu. Objawy neurologiczne mogą pojawiać się w różnym czasie po infekcji, należą do nich m.in. zaburzenia węchu i smaku, które dotyczą nawet 70–80% pacjentów chorujących na COVID-19 (Rejda 2020).

w której doszło do hipoksji, czyli głębokiego niedotlenienia organizmu¹². W wyniku dysfunkcji oddechowych wywołanych przez SARS-CoV-2 wielu ozdrowieńców skarży się też na osłabienie, wzmożoną męczliwość i nerwobóle. Neuropatie często bywają odroczonym objawem przebytego COVIDU.

Wiele badań wskazuje na to, że aktywacja stanu zapalnego w przebiegu COVID-19 wiąże się z zaburzeniami funkcji poznawczych, bowiem w wyniku stanu zapalnego rozpoczyna się lub – u osób starszych, a także u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi – nasila się upośledzenie funkcji poznawczych (Shen et al. 2019). Stan sprawności poznawczych osób, które przeszły COVID-19 wymaga systematycznych badań (Łojek et al. 2021).

ZABURZENIA POZNAWCZE PO PRZECHOROWANIU COVID-19

COVID-19 to choroba, w której występuje znaczne ryzyko uszkodzenia bądź dysfunkcji układu nerwowego. W obrębie czynników zaburzających działanie układu nerwowego można wyodrębnić czynniki specyficzne i niespecyficzne. Czynniki specyficzne doprowadzające do uszkodzenia neuronów i powstania deficytów poznawczych obejmują niedotlenienie mózgu oraz zmiany naczyniowe. Czynniki niespecyficzne wynikają z ogólnego stanu klinicznego i traumy psychicznej, która towarzyszy chorobie i one w największym stopniu decydują o zróżnicowaniu obrazu objawów psychopatologicznych u poszczególnych chorych.

SARS-CoV-2 dostaje się do organizmu przez drogi oddechowe, atakuje oskrzela i płuca, prowadząc do poważnych zmian w tych narządach, a w konsekwencji do niedotlenienia całego organizmu, w tym mózgu. Niedotlenienie dotyka przede wszystkim pacjentów ze współistniejącymi chorobami oskrzelowo-płucnymi, u których dochodzi do nasilenia zaburzeń oddechowych i niedotlenienia ogólnoustrojowego¹³. Niedotlenienie wynikające z różnych uwarunkowań (np. postępująca choroba

¹² W badaniach autopsyjnych w tkance mózgowej pacjentów z COVID-19 stwierdzono obrzęk wywołany niedotlenieniem (Xu et al. 2020), co oznacza, że SARS-CoV-2 może doprowadzić do zakaźnej encefalopatii z powodu niedotlenienia i namnażania się wirusów we krwi (wiremii) (Dobbs et al. 2011), natomiast eksperymentalne badania prowadzone na myszach wykazały, że niektóre wirusy układu oddechowego, np. grypy, mogą powodować niedokrwienie prowadzące do uszkodzenia mózgu a także zwiększać ryzyko krwotoku mózgowego (Muhammad et al. 2011).

¹³ Należy zaznaczyć, że szczególnie ciężki przebieg zakażenia COVID-19 zwykle występuje u osób ze współistniejącymi chorobami płuc, co wynika z chorobowych zmian w płucach i niedotlenienia różnych układów organizmu (Zhou).

płuc, obturacyjny bezdech senny, zatrzymanie akcji serca lub niedrożność tętnic mózgowych) doprowadza do zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i w konsekwencji do zaburzeń funkcji poznawczych, m.in. uwagi, pamięci, myślenia, orientacji wzrokowo-przestrzennej, którym mogą dodatkowo towarzyszyć zaburzenia emocjonalne, takie jak lęk, depresja, objawy zespołu stresu pourazowego (Yerlikaya et al. 2018). Deficyty neuropsychologiczne po niedotlenieniu mogą mieć różny zakres (od selektywnych do ogólnych) oraz zróżnicowane nasilenie (od lekkich do głębokich), zazwyczaj wymagają długotrwałej rehabilitacji (Wilson 2017), mogą utrzymywać się przez miesiące i lata (Hopkins 2006), natomiast zaburzenia emocjonalne u pacjentów po ciężkich zaburzeniach oddychania utrzymują się przez około trzy miesiące (Almeria et al. 2020).

Funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne pacjentów z COVID-19 może być też zaburzone ze względu na zmiany zapalne w naczyniach krwionośnych i tętniczo-żylnych oraz powikłania zakrzepowe obejmujące ośrodkowy układ nerwowy. Zaburzenie krzepnięcia krwi zwiększa ryzyko udaru mózgu, co w konsekwencji może doprowadzić do specyficznych objawów neurologicznych i neuropsychologicznych (Van Dijk, Leeuw 2012). U pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 ze względu na nadkrzepliwość krwi i mechanizmy hiperzapalenia może natomiast wystąpić majaczenie lub inne zaburzenie świadomości, natomiast u ozdrowieńców mogą utrzymywać się przewlekłe trudności poznawcze (Koralnik, Tyler 2020, Baker, Safavynia, Evered 2021).

Jednym z głównych szlaków bezpośredniego przedostania się SARS-CoV-2 do mózgu jest droga przez nerwy węchowe i opuszkę węchową¹⁴ (Koralnik, Tyler 2020), wirus może doprowadzić do zainfekowania płynu mózgowo-rdzeniowego, a przez to wyzwolić reakcję demielinizacyjną i nekrozę, doprowadzając do neurodegeneracji. SARS-CoV-2 może też uszkadzać głębsze partie mózgu, w tym wzgórce i pień mózgu, a przez wywołanie zapaści układu oddechowego doprowadzić do uszkodzeń hipokampa, powodując upośledzenie pamięci i zaburzenia emocjonalne (Woo et al. 2020).

Osobną grupę czynników decydujących o występowaniu zaburzeń poznawczych u ozdrowieńców z COVID-19 stanowią ich uwarunkowania społeczne i kliniczne, wśród nich na szczególne znaczenie ma podeszły wiek oraz rozmaite objawy i stany chorobowe (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, problemy onkologiczne, wieńcowe, neurologiczne,

¹⁴ W badaniu 357 osób zakażonych SARS-CoV-2, które przeprowadził T. Olender ze współpracownikami, aż 85,6% chorych miało dysfunkcję węchową związaną, 79,6% – anosmię, a 20,4% – hiposmię.

psychiatryczne) (Baker et al. 2021). Towarzyszące tym chorobom objawy psychiatryczne (depresja, zaburzenia adaptacyjne, lękowe, pourazowe – PTSD), które nasilają się podczas pandemii¹⁵, również mogą powodować osłabienie możliwości poznawczych.

DANE Z BADAŃ KLINICZNYCH

Wstępne doniesienia naukowe na temat wpływu COVID-19 na strukturę i funkcje ośrodkowego układu nerwowego dowodzą, że COVID-19 wywołuje u pacjentów objawy neurologiczne i psychiatryczne, w tym: poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, napady padaczkowe, udary krwotoczne i niedokrwienne mózgu, bóle i zawroty głowy, anosmię i brak smaku, zespół Guillain-Barre'go (postępujące osłabienie siły mięśniowej z powodu uszkodzenia nerwów obwodowych), a także zniekształcenia świadomości, pobudzenie, letarg i objawy zespołu psychoorganicznego czołowego (Łojek 2021).

Według danych przedstawionych przez Helmsa i współpracowników w grupie 45 badanych pacjentów (średnia wieku 63 lata) z COVID-19, którzy przeszli leczenie w Oddziale Intensywnej Terapii, aż 15 (33%) przy wypisie ze szpitala prezentowało zaburzenia funkcji wykonawczych, w tym deficyty uwagi, dezorientację i trudności w konstruowaniu złożonej wypowiedzi (Helms et al. 2020). Na podstawie badań przesiewowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, w których uczestniczyło 125 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w wieku od 23 do 94 lat (średnia wieku 71 lat), A. Varatharaj i współautorzy. omówili objawy zaburzeń neuropsychiatrycznych, stwierdzając je u 37 chorych (29,6%).

Zhou i współpracownicy opublikowali wyniki badania neuropsychologicznego, przeprowadzonego zdalnie przy użyciu testów przesiewowych, u 29 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 (średnia wieku 47 lat) we wczesnym etapie zdrowienia (po uzyskaniu negatywnego testu na obecność wirusa) i 29 osób stanowiących grupę kontrolną. Wyniki

¹⁵ W literaturze przedmiotu opisano studium przypadku 24-letniego mężczyzny, który zgłaszał bóle głowy, uogólnione zmęczenie, gorączkę i występowanie drgawek, a także zmieniony stan psychiczny. Zaburzenia psychiczne narastały i doprowadziły do zaburzeń świadomości. Na podstawie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych rozpoznano wirusowe zapalenie opon mózgowych i mózgu, przeprowadzone badanie RT-PCR CSF potwierdziło zakażenie wirusem SARS-CoV-2. W badaniu neuroobrazowym (MRI głowy i mózgu) wykazano zmiany w prawym płacie skroniowym, prawej ścianie komory bocznej i hipokampie. Co ciekawe, próbka wymazu RT-PCR z nosogardzieli dała negatywny wynik dla SARS-CoV-2. Oznacza to, że COVID-19 może mieć osobne i niezależne mechanizmy neuropatogenezy (Moriguchi et al. 2020).

tych badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie zdolności trwałej uwagi u osób, które przebyły COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną. Nasilenie zaburzeń poznawczych u ozdowieńców korelowało ze wskaźnikiem stanu zapalnego (mierzone stężenie C-reaktywnego białka CRP w czasie hospitalizacji) (Zhou et al. 2020).

Almeria i współautorzy (2020) przedstawili wyniki badania funkcji poznawczych u 35 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 (średnia wieku 47 lat), przeprowadzonego w kontakcie bezpośrednim pomiędzy 10. a 35. dniem po wyjściu ze szpitala przy użyciu wystandaryzowanych testów neuropsychologicznych. W obrębie tej grupy badanych 20% pacjentów ponownie przechodziło infekcję i wymagało opieki medycznej w Oddziale Intensywnej Terapii, 66% chorych w trakcie hospitalizacji miało podawany tlen, zaś pozostałych 14% pacjentów łagodnie przeszło infekcję COVID-19. Wyniki wskazujące na występowanie zaburzeń poznawczych uzyskano u 19 badanych.

Analiza danych z badania testem inteligencji ponad 48 000 osób, przeprowadzonego za pośrednictwem serwisu internetowego, wykonana przez British Broadcasting Corporation w Wielkiej Brytanii wykazała, że osoby, które przebyły COVID-19 mogą mieć trudności w zakresie wielu funkcji poznawczych w porównaniu z osobami, które nie były zakażone SARS-CoV-2. Różnice, zwłaszcza w zakresie pamięci roboczej i funkcji wykonawczych, odnotowano zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń oddychania (Łojek 2021). Hampshire i współautorzy (2020) dowodzą jednak, że zaburzenia poznawcze związane z SARS-CoV-2 mogą również dotyczyć osób, które zachorowały na COVID-19, lecz nie wymagały pomocy medycznej. Autorzy postawili hipotezę, że stan zapalny w następstwie zakażenia wirusem doprowadza do dysfunkcji mózgu.

M. Woo i współpracownicy (2020) opisali upośledzenie funkcji poznawczych u chorych po wyzdrowieniu z łagodnego i umiarkowanego COVID-19, utrzymujące się nawet po trzech miesiącach od wyzdrowienia. W badaniu neuropsychologicznym przeprowadzonym za pośrednictwem telefonu przy użyciu wystandaryzowanych narzędzi wzięło udział 18 osób hospitalizowanych (średnia wieku = 42 lata) oraz ozdowieńcy z COVID-19 (średnia wieku = 38,4). Pacjenci hospitalizowani stanowili 61% grupy klinicznej i ich stan został oceniony jako łagodny, umiarkowany (w badaniu nie uwzględniono pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii). Wyniki wykazały, że ozdowieńcy z COVID-19 wypadli gorzej w obiektywnych testach pamięci krótkoterminowej, uwagi, uczenia się werbalnego, pamięci semantycznej i gotowości do aktu-

alizacji słów w porównaniu z osobami, które nie przeszły infekcji. Większość pacjentów z grupy klinicznej (78%) zgłaszała zmęczenie, brak energii, chwiejność nastroju, trudności w logicznym myśleniu i nadwrażliwość słuchową. Badania potwierdziły, że wiele tygodni po wyzdrowieniu z COVID-19 utrzymują się zaburzenia pamięci, funkcji wykonawczych, uwagi, płynności słownej i orientacji wzrokowo-przestrzennej. Wielu ozdrowieńców skarżyło się na lęk, depresję i trudności w zasypianiu nawet po pół roku od przechorowania wirusa (Łojek 2021).

Badania wykazały też, że u 70% pacjentów z COVID-19 przyjętych w stanie krytycznym do Oddziału Intensywnej Terapii, u których wystąpił zespół ostrej niewydolności oddechowej i którzy wymagali wentylacji mechanicznej wystąpiły zaburzenia uwagi, pamięci, płynności werbalnej, szybkości przetwarzania i sprawności wykonawczej. U większości badanych te problemy utrzymywały się jeszcze po roku od zachorowania (Ritchie et al. 2020).

„MGŁA MÓZGOWA” JAKO PROBLEM LOGOPEDYCZNY

„Mgła mózgowa” (ang. *brain fog*), czyli stan osłabienia możliwości umysłu objawiający się łagodnymi zaburzeniami procesów orientacyjnych, pamięci krótkotrwałej, koncentracji uwagi, tempa przetwarzania informacji, zdolności do aktualizacji słów, rozumienia i budowania złożonych wypowiedzi mówionych i pisanych, to jeden z wielu objawów, które mogą wystąpić u pacjentów zakażonych koronawirusem SARS-CoV-2 i utrzymywać się po wyzdrowieniu, stanowiąc element tzw. długiego covidu (ang. *long covid*)¹⁶. Objawy „mgły mózgowej” wywołane są bezpośrednio uszkodzeniem mózgu przez wirusa lub pojawiają się wtórnie w wyniku niedotlenienia mózgu w ostrej fazie infekcji. Trudności poznawcze i językowe mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych po ciężkie, mogą też w różnym zakresie ograniczać wydolność umysłu i w konsekwencji produktywność człowieka, stanowiąc czasem o potrzebie zmiany dotychczasowego życia w różnych jego aspektach¹⁷.

¹⁶ Określenia „mgła mózgowa” używa się również na określenie zespołu objawów występujących m.in. w nerwicy, boreliozie, chorobie Leśniowskiego-Crohna, fibromialgii, zespołach przewlekłego zmęczenia, w całościowych zaburzeniach rozwoju czy celiakii (nietolerancji glutenu) (Stefano et al. 2020).

¹⁷ Asadi-Pooya i współautorzy (2021) poddali badaniom osoby z potwierdzoną chorobą COVID-19. Zbadali częstotliwość występowania „mgły mózgowej” oraz czynniki ryzyka związane z jej nasileniem. Zbadano 2696 pacjentów w wieku od 18 do 55 lat i stwierdzono, że aż 62,3% badanych zgłosiło objawy *long covid*, a zamglenie umysłowe zgłosiły

„Mgła mózgowa” znacznie utrudnia bądź uniemożliwia wykonywanie wielu zadań jednocześnie, może przeszkadzać w nauce lub pracy umysłowej. Objawy „mgły mózgowej” występują często u osób, u których diagnozowany jest zespół chronicznego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome* – CFS). CFS to trwające dłużej niż sześć miesięcy zmęczenie fizyczne i umysłowe, które jest również powikłaniem po COVID-19. Diagnostyka funkcji poznawczych w CFS wykazała deficyty w szybkości i wydajności przetwarzania informacji, koncentracji uwagi i pamięci roboczej.

Podjęto próbę oceny działania ośrodkowego układu nerwowego w czasie „mgły mózgowej”. Badania fMRI (funkcjonalnego rezonansu magnetycznego) wskazują, że osoby z zespołem przewlekłego zmęczenia i objawami „mgły mózgowej” mają zwiększoną korową i podkorową aktywację mózgu w trakcie wykonywania złożonych zadań, co pozwala przypuszczać, że „mgła mózgowa” może być jednym z najbardziej wyniszczających objawów CFS (Ritchie et al. 2020), jednak nasilenie zaburzeń poznawczych w tych przypadkach nie spełnia kryteriów zespołu otępiennego. Zespoły otępienne u pacjentów po przebyciu COVID-19, występują dużo rzadziej, dotyczą około 0,7% chorych, co stanowi odsetek wyższy niż w populacji ogólnej (Borkowski et al. 2021, 21).

Analiza danych z literatury przedmiotu dowodzi, że epidemiologia i obraz kliniczny COVID-19 są już szeroko opisane, wciąż jednak brakuje pełnych danych o wpływie SARS-CoV-2 na funkcjonowanie poznawcze osób po przebytej infekcji. Wiadomo, że grypa A (H1N1), ostry zespół oddechowy (SARS) i bliskowschodni zespół zaburzeń oddechowych (MERS) mogą doprowadzać do zaburzeń neuropsychiatrycznych. Stwierdzono na przykład, że u większości pacjentów z SARS wystąpiły wspólne objawy psychopatologiczne, takie jak słaba koncentracja, pogorszenie pamięci i bezsensowność, a także objawy lękowe i depresyjne, które utrzymywały się także po ustąpieniu fizycznych objawów infekcji. Okazuje się, że wiele objawów klinicznych występujących u pacjentów z SARS bądź MERS pojawia się również w związku z zakażeniem SARS-CoV-2.

194 osoby, co stanowi 7,2% ogółu badanych. Na podstawie uzyskanych wyników badania uznano, że przewlekła „mgła covidowa” ma istotny związek z płcią, nasileniem objawów układu oddechowego i ciężkim przebiegiem choroby. Postawiono hipotezę, że cięższe przechorowanie COVID-19 jest czynnikiem ryzyka długiego covidu, w tym „mgły mózgowej”, co wiąże się z cięższą odpowiedzią immunologiczną i burzą cytokinową, w konsekwencji prowadząc do uszkodzeń wielu układów, w tym mózgu, bardziej agresywnym leczeniem częściej doprowadzającym do uszkodzeń jatrogennych (np. z powodu intubacji lub infekcji szpitalnych). Można założyć, że „mgła covidowa” może być w jakimś stopniu również następstwem psychospołecznych uwarunkowań pandemii.

Dotychczas jednak nie ustalono, czy zmiany powstające w mózgu w następstwie zakażenia wirusem SARS-CoV-2 utrzymują się w czasie, ale należy założyć, że ich rozpowszechnianie i mechanizm działania wiążą się z ryzykiem wystąpienia różnych deficytów neuropsychologicznych (Petrescu 2020; Arenivas 2020).

Kliniczne skutki ostatniej pandemii COVID-19 były badane klinicznie w krótkim okresie, stąd nie jest znany długotrwały wpływ działania SARS-CoV-2 na ośrodkowy układ nerwowy, a odpowiedź na poniższe pytania badawcze dotyka istotnych problemów społecznych:

- Jakie są skutki zakażenia SARS-CoV-2 na poznawcze i komunikacyjne funkcjonowanie człowieka?
- Jaka jest dynamika zaburzeń neurologicznych będących następstwem zakażenia SARS-CoV-2?
- Czy zachorowanie na COVID-19 powoduje lub przyspiesza przebieg kliniczny chorób neurodegeneracyjnych?
- Czy deficyty poznawcze i językowe będące następstwem infekcji SARS-CoV-2 i opisywane jako „mgła mózgowa” tworzą odrębny paradygmat objawów typowych dla COVID-19?
- Jakie zaburzenia w sferze wegetatywnej, motorycznej i sensorycznej towarzyszą objawom „mgły mózgowej”?
- Jakie powinny być procedury postępowania logopedycznego w przypadku osób po zachorowaniu na COVID-19?

Wstępne badania wykazały, że zakażenie SARS-CoV-2 jest czynnikiem ryzyka wystąpienia u ozdrowieńców niespecyficznym i utrzymującym się zaburzeń w sferze poznawczej i emocjonalnej, towarzyszą im objawy patologiczne w zakresie sprawności motorycznych i sensorycznych (Stefano et al. 2020). Jednak zakres i dynamika tych objawów będących następstwem COVID-19 wymaga dalszych, szeroko zakrojonych badań, również na potrzeby praktyki logopedycznej.

Podkreślić należy, że choroby wirusowe odznaczają się wysokim odsetkiem zachorowalności, dużą śmiertelnością, a przez to uznawane są za istotny problem zdrowia publicznego, ale też mogą doprowadzać do inwalidyzacji człowieka, dlatego ich skutki wymagają właściwej diagnozy i terapii, także logopedycznej.

ZAKOŃCZENIE

Coraz więcej jest dowodów, że koronawirusy rozprzestrzeniają się do narządów poza układem oddechowym i atakują zwłaszcza ośrodkowy układ nerwowy (Desforgues et al. 2014, 2019; Bohmwald et al. 2018; Ritchie

et al. 2020). Wciąż jednak niewiele wiadomo o długotrwałych skutkach zakażenia koronawirusem i jego konsekwencjach dla poznawczego i językowego funkcjonowania człowieka.

Z przeglądu dotychczasowych badań klinicznych dotyczących wpływu wirusa SARS-CoV-2 na ośrodkowy układ nerwowy wynika, że w wyniku infekcji tym wirusem u chorych często występują względnie trwałe deficyty poznawcze ujawniające się w zakresie funkcji wykonawczych, uwagi, orientacji, pamięci, myślenia, sprawności językowych. Ten zespół niespecyficznych zaburzeń poznawczych określa się mianem „mgły covidowej”. Jej wystąpienie utrudnia, a czasem uniemożliwia wykonywanie złożonych operacji umysłowych, wywołuje poczucie psychicznego spowolnienia.

Zakres dotychczas przeprowadzonych badań nad skutkami COVID-19 dla umysłowego i językowego funkcjonowania człowieka jest wąski, brakuje danych empirycznych, pozwalających sprecyzować zakres, głębokość i dynamikę objawów psychopatologicznych spowodowanych infekcją SARS-CoV-2, które stały się istotnym wyzwaniem nie tylko dla lekarzy, ale również psychologów, logopedów, fizjoterapeutów i innych specjalistów. Długofalowe monitorowanie neurologicznych deficytów u pacjentów, którzy przechorowali COVID-19 stanowi ważny zadanie w zakresie zdrowia publicznego i sprzyja wykrystalizowaniu się nowego podejścia do schorzeń neurodegeneracyjnych (Hugon 2021). Istotna rola w realizacji tego zadania przypada logopedom.

BIBLIOGRAFIA

- Adhikari N., Tansey C.M., McAndrews M.P., Matte' A., Pinto R., Cheung A.M., et al., 2011, *Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS*, „Chest” 140, s. 1484–1493.
- Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J., 2020, *Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment*, „Brain, Behavior, and Immunity – Health” 9, s. 100–163.
- Arabi Y.M., Harthi A., Hussein J., Bouchama A., Johani S., Hajeer A.H., et al., 2015, *Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV)*, „Infection” 43, s. 495–501.
- Arenivas A., Carter K.R., Harik L.M., Hays K.M., 2020, *COVID-19 neuropsychological factors and considerations within the acute physical medicine and rehabilitation setting*, „Brain Injury” 34, s. 1136–1137.
- Arkwright P.D., Abinun M., 2008, *Recently identified factors predisposing children to infectious diseases*, „Current Opinion in Infectious Diseases” 21, s. 217–222.
- Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A., Lotfi M., Rostamihosseinkhani M., Nemati H., Barzegar Z., Kabiri M., Zeraatpisheh Z., Farjoud-Kouhanjani M., Jafari A., Sasannia S., Ashrafi S.,

- Nazeri M., Nasiri S., Shahisavandi M., 2021, Long COVID syndrome-associated brain fog, „Journal of Medical Virology” 94(3), s. 979-984, DOI: 10.1002/jmv.27404.
- Baker H.A., Safavynia S.A., Evered L.A., 2021, *The ‘third wave’: impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors*, „British Journal Anaesthesiology” 126, s. 44–47.
- Bohmwald K., Galvez N., Rios M., Kalergis A.M., 2018, *Neurologic alterations due to respiratory virus infections*, „Frontiers in Cellular Neuroscience” 12, s. 1-15.
- Borkowski L., Fal A., Filipiak K., Homola B., Hruby Z., Kobayashi A., Łoza B., Matyja A., Pruszczyk P., Rzymiski P., Szepietowski J., Szuldrzyński K., Szczegielniak J., Wysocki J., Zajkowska J., Zduński S., 2021, *Charakterystyka choroby COVID-19, objawy oraz skutki zdrowotne. Rekomendacje i doświadczenia polskich klinicystów*, Warszawa.
- Boulanger L.M., 2009, *Immune proteins in brain development and synaptic plasticity*, „Neuron” 64, 1, s. 93–109.
- Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.Y., 2020, *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*, „Emerging Microbes and Infections” 28, 9 (1), s. 221–236.
- Chen C., Zhang X.R., Ju Z.Y., He W.F., 2020, *Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies*, „Chinese journal of burns” 36 (6) DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.
- Dahm T., Rudolph H., Schwerk C., Schrotten H., Tenenbaum T., 2016, *Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections*, „Mediators Inflammation” 7, s. 1-16, DOI: 10.1155/2016/8562805.
- Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., et al. 2021, *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*, „Science” 372(6538), DOI: 10.1126/science.abg3055.
- Davies N.G., Barnard R.C., Jarvis C.I, et al. *Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England*, medRxiv, The Preprint Server form Health Sciences, DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>.
- Deleidi M., Hallett P.J., Koprach J.B., Chung C.Y., Isacson O., 2009, *The Toll-like receptor-3 agonist polyinosinic: polycytidylic acid triggers nigrostriatal dopaminergic degeneration*, „Journal Neuroscience” 30 (48), s. 16091–16101.
- Desforges M., Le Coupanec A., Brison É., Meessen-Pinard .M, Talbot P.J., 2014, *Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans*, [w:] *Infectious Diseases and Nanomedicine*, red. R. Adhikari, S. Thapa S, India, s. 75–96.
- Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dube´ M., Talbot P. J., 2019, *Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?* „Viruses” 12 (1), DOI: 10.3390/v12010014.
- Dobbs M., 2011, *Toxic Encephalopathy*, „Seminars of Neurology” 31 (2), s. 184–193.
- Egbert A.R., Cankurtaran S., Karpik S., 2020, *Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review*, „Brain Behavior Immunology” 89, s. 543-554.
- Giovanetti M., Benedetti F., Campisi G., 2021, *Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants*, „Biochemical and Biophysical Research Communications” 538, DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102.
- Guo J., Huang Z., Lin L., Lv J., 2020, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection*, „Journal of the American Heart Association” 9 (7), DOI: 10.1161/JAHA.120.016219.
- Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A., Grant J.E., Patrick F., Mazibuko N., Williams S., Barnby J.M., Hellyer P., Mehta M.A., 2020, *Cognitive deficits in people who have re-*

- covered from COVID-19 relative to controls, medRxiv, The Preprint Server form Health Sciences, DOI: 10.1101/2020.10.20.20215863.
- Hayashi M., Sahashi Y., Baba Y., Okura H., Shimohata T., 2021, *COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion*, „Neurology Asia” 26 (4), s. 825–828
- Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., et al. 2020, *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection*, „The New England Journal of Medicine” 382, s. 2268-2270.
- Hopkins R.O., Jackson J.C., 2006, *Long-term neurocognitive function after critical illness*, “Chest” 130, s. 869-878.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., Parkinson R.B., Chan K.J., Orme J.F., 2005, *Two-year cognitive, emotional and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome*, “American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine”, 171, s. 340–347.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. i in. 2021, *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*, „Lancet” 397, s. 220-232.
- Hugon J., 2021, *Long-covid: cognitive deficits (brain fog) and brain lesions in non-hospitalized patients*, „La Presse Médicale” 51(8), DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104090.
- Kandemirli S.G., Dogan L., Sarikaya Z.T., Kara S., Akinci C., Kaya D., et al. 2020, *Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection*, „Radiology” 297, DOI: 10.1148/radiol.2020201697.
- Khailany R.A., Safdar M., Ozaslan M., 2020, *Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2*, „Gene Reports” 16 (19), DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100682.
- Koralnik I.J., Tyler K.L., 2020, *COVID-19: a global threat to the nervous system*, „Annals of Neurology” 88, s. 1-11.
- Koyuncu O.O., Hogue I.B., Enquist L.W., 2013, *Virus infections in the nervous system*, “Cell Host and Microbe” 13, DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
- Li Z., He W., Lan Y., Zhao K., Lv X., Lu H., Ding N., Zhang J., Shi J., Shan C., Gao F., 2016, *The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets*, “Peer Journal” 4, DOI: 10.7717/peerj.2443.
- Lu R., Zhao X., Li J., et al., 2020, *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*, „Lancet”, 395, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Lojek E., Egbert A.R., Gambin M., Gawron N., Gorgol J., Hansen K., Holas P. Hyniewska S., Malinowska E., Pluta A., Sękowski M., Vitvitska O., Wyszomirska J., Żarnecka D., 2021, *Neuropsychological disorders after COVID-19. Urgent need for research and clinical practice*, „Postępy Psychiatrii i Neurologii”, 30 (2), DOI:10.5114/ppn.2021.108474.
- Moriguchi T., 2020, *A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2*, “International Journal of Infectious Diseases” 94, s. 55–58.
- Muhammad S., Haasbach E., Kotchourko M., Strigli A., Krenz A., Ridder D.A., et al., 2011, *Influenza virus infection aggravates stroke outcome*, „Stroke” 42 (3), s. 783–791.
- Nakajima K., Tohyama Y., Kohsaka S., Kurihara T., 2001, *Ability of rat microglia to uptake extracellular glutamate*, „Neuroscience Letters” 307, s. 171–174.
- Ocon A., 2013, *Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome*, „Frontiers in Physiology” 4, DOI: 10.3389/fphys.2013.00063.
- Olender T., Keydar I., Pinto J.M., Tatarsky P., Alkelai A., Chien M.S., Fishilevich S., Restrepo D., Matsunami H., Gilad Y., Lancet D., 2016, *The human olfactory transcriptome*, “BMC Genomics” 17, 619.
- Pereira A., 2020, *Long-term neurological threats of COVID-19: a call to update the thinking about the outcomes of the coronavirus pandemic*, „Frontiers in Neurology” 11, DOI: 10.3389/fneur.2020.00308.

- Petrescu A.M., Taussig D., Boullieret V., 2020, *Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study*, „Clinical Neurophysiology” 50 (3), DOI: 10.1016/j.neuc-
li.2020.06.001.
- Polz-Dacewicz M., 2019, *Nowy koronawirus – SARS CoV-2*, „Polish Journal of Public Health”, 129
(4), s. 113-117.
- Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B., 2020, *COVID-19-associated
Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features*, „Radiology” 296 (2),
DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
- Rejdak K., 2020, <https://www.termedia.pl/mz/COVID-19-moze-prowadzic-do-powaznych-uszkodzen-ukladu-nerwowego,40576.html> (data dostępu: 01.10.2021).
- Ritchie K., Chan D., Watermeyer T., 2021, *The cognitive consequences of the COVID-19 epi-
demic: collateral damage?*, „Brain Communications” 2 (2), DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069.
- Sharma K., Tengsupakul S., Sanchez O., Phaltas R., Maertens P., *Guillain-Barre syndrome with uni-
lateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: a case report*, 2019, “Case Reports” 7,
DOI: 10.1177/2050313X19838750.
- Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A.,
Babusis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng JY., Cihlar T., Jor-
dan R., Denison M.R., Baric R.S., 2020, *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and
combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*, „Nature Communi-
cations” 11, DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- Stefano G. B., Ptacek R., Ptackova H., Martin A., Kream R. M., 2021, *Selective Neuronal Mito-
chondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain
Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival*, „Medical Science Moni-
tor”, DOI: 10.12659/MSM.930886.
- Stelmach M., 2021, *COVID-19 powoduje problemy poznawcze i behawioralne*, [https://www.ter-
media.pl/neurologia/COVID-19-powoduje-problemy-poznawcze-i-behawioralne,42864.html](https://www.termedia.pl/neurologia/COVID-19-powoduje-problemy-poznawcze-i-behawioralne,42864.html)
(dostęp: 30.11.2021).
- Talarowska M., 2015, *Funkcjonowanie poznawcze po przebytej infekcji wirusem SARS -COV- 2*,
„Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 6, 3–4, s. 109–115.
- Theoharides T.C., Cholevas C., Polyzoidis K., Politis A., 2021, *Long-COVID syndrome-associa-
ted brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue*, „BioFactors” t. 47, nr 2, s. 232–241,
DOI: 10.1002/biof.1726.
- Theoharides T., Stewart J.M., Hatzigelaki E., Kolaitis G., 2015, *Brain "fog," inflammation and
obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin*, „Frontiers in Neuro-
science” 5, DOI: 10.3389/fnins.2015.00225.
- Tsai L.K., Hsieh S.T., Chang Y.C., 2005, *Neurological manifestations in severe acute respiratory
syndrome*, „Acta Neurology Taiwanica” 14 (3), s. 113–119.
- Van den Pol A.N., 2006, *Viral infections in the developing and mature brain*, „Trends of Neuroscien-
ces” 29 (7), s. 398–406.
- Van Dijk E.J., de Leeuw F.E., 2012, *Recovery after stroke: more than just walking and talking aga-
in. If you don't look for it, you won't find it*, „European Journal of Neurology” 19, s. 189-190.
- Virhammar J., Kumlien E., Fällmar D., Frithiof R., Jackmann S., Sköld M., Kadir N., Frick J., Lin-
deberg J., Olivero-Reinius H., Ryttefors M., Cunningham J. L., Wikström J., Grabowska A.,
Bondeson K., Bergquist J., Zetterberg H., Rostami E., 2020, *Acute necrotizing encephalopa-
thy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid*, „Neurology” 95 (10), s. 445-449.
- Volz E., Erik Volz¹, Hill V., McCrone J. T., et al., 2020, *Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spi-
ke Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity*, „Cell” 184 (1) DOI: 10.1016/j.
cell.2020.11.020.

- Volz E., Mishra S., Chand M., et al. 2020, *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data*, medRxiv, DOI: 10.1101/2020.12.30.20249034
- Wang T., Town T., Alexopoulou L., Anderson J.F., Fikrig E., Flavell R.A., 2004, *Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis*. "Nature Medicine" 10, s. 1366–1373.
- Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W., 2020, *Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens*, JAMA 323 (18), DOI : 10.1001/jama.2020.3786.
- Warren-Gash C., Blackburn R., Whitaker H., McMenamin J., Hayward A.C., 2018, *Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland*, „European Respiratory Journal” 51 (3), DOI: 10.1183/13993003.01794-2017.
- Wawrzyniak A., Karolina Kuczborska, Agnieszka Lipińska-Opałka, Agata Będzichowska, Bolesław Kalicki, 2019, *Koronawirus 2019-nCoV – transmisja zakażenia, objawy i leczenie*. „Pediatria i Medycyna Rodzinna” 15 (4), s. 1-5.
- Wesołowski K., 2021, *Diagnoza i leczenie zaburzeń poznawczych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjentów po przebytych SARS-CoV-2*, [w:] *Pacjent post-COVID-owy. Co zostaje, a co się zmienia?*, red. M. Maślińska, Warszawa, s. 83-90.
- Wilson B.A., Winegardner J., van Heugten C.M., Ownsworth T., 2017, (red.). *Neuropsychological Rehabilitation*, London.
- Wilson BA, van Heugten C.M., 2017, Anoxia, [w:] *Neuropsychological Rehabilitation. The International Handbook*, red. B. A. Wilson, J., Winegardner, C. M. van Heugten C.M., T. Ownsworth, London, s. 74-77.
- Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., Seddiq Zai S., Ufer F., Hadjilaou A., et al., 2020, *Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19*, „Brain Communications” 2, DOI: DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205.
- 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*, „Neurological Sciences” 41(10), s. 2657-2669.
- Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S., 2020, *Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?*, „Lancet” 19 (5), s. 383–384
- Zhong N., et al. *Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003*, „Lancet” 362, s. 1353-1358.
- Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H., Shi C., Hu S., 2020, *The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients*, „Journal of Psychiatric Research” 129, s. 98-101.