

# Neurološke manifestacije infekcije COVID-19 virusom

---

Ponjavić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:293524>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Ponjavić**

**Neurološke manifestacije infekcije COVID-  
19 virusom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivno neurološko liječenje Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Roje Bedeković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marina Roje Bedeković

## POPIS KRATICA

ACE-2 – angiotenzin-konvertirajući enzim (eng. *angiotensin-converting enzyme 2*)

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis

AHNE – akutna hemoragijska nekrotizirajuća encefalopatija

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

CAC – COVID-19-povezana koagulopatija (eng. *COVID-19-associated coagulopathy*)

CoV – koronavirus (eng. *coronavirus*)

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom (eng. *coronavirus disease 2019*)

CPK – kreatin fosfokinaza (eng. *creatine phosphokinase*)

CRP – C-reaktivni protein

CSF – cerebrospinalni likvor (eng. *cerebrospinal fluid*)

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

EEG - elektroencefalografija

GBS - Guillain-Barréov sindrom

IL – interleukin

LDH – laktat-dehidrogenaza

MERS – Bliskoistočni respiratorni sindrom (eng. *Middle East respiratory syndrome*)

MR – magnetska rezonancija

MS – multipla skleroza

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chain reaction*)

RNA – ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid*)

RSV – respiratorni sincicijski virus

SARS – teški akutni respiratorni sindrom (eng. *severe acute respiratory syndrome*)

SŽS – središnji živčani sustav

TME – toksična metabolička encefalopatija

TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza 2 (eng. *transmembrane protease, serin 2*)

TNF – faktor nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*)

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. KORONAVIRUSI</b> .....	2
<b>3. NEUROTROPNI RESPIRATORNI VIRUSI</b> .....	3
<b>3.1. SARS-CoV-2</b> .....	3
<b>3.2. Ostali neurotropni respiratorni virusi</b> .....	5
<b>4. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE BOLESTI COVID-19</b> .....	6
<b>4.1. Središnji živčani sustav</b> .....	7
<b>4.1.1. Glavobolja</b> .....	7
<b>4.1.2. Moždani udar</b> .....	8
<b>4.1.3. Encefalopatije</b> .....	10
<b>4.1.4. Transverzalni mijelitis</b> .....	14
<b>4.1.5. Neurodegenerativne bolesti</b> .....	15
<b>4.2. Periferni živčani sustav i skeletni mišići</b> .....	16
<b>4.2.1. Vrtoglavica</b> .....	16
<b>4.2.2 Anosmija i ageuzija</b> .....	17
<b>4.2.3. Guillain-Barréov sindrom</b> .....	19
<b>4.2.4. Miopatije</b> .....	20
<b>5. NEUROLOŠKI KOMORBIDITETI I COVID-19</b> .....	21
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	22
<b>7. ZAHVALE</b> .....	23
<b>8. LITERATURA</b> .....	24
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	30

# SAŽETAK

**Naslov rada:** Neurološke manifestacije infekcije COVID-19 virusom

**Autor:** Nikolina Ponjavić

SARS-CoV-2 virus, koji uzrokuje bolest COVID-19, pripada porodici koronavirusa, heterogenoj skupini ovijenih, jednolančanih, pozitivno usmjerenih RNA virusa. Koronavirusi imaju najveći genom među RNA virusima, a virusna RNA posjeduje 4 do 5 gena koji kodiraju strukturne proteine, uključujući glukoprotein korona-izdanka (S protein) putem kojeg virus inficira ciljnu stanicu. Osnovni način ulaska SARS-CoV-2 u stanice ljudskog domaćina jest vezanjem virusnog S proteina za angiotenzin-konvertirajući enzim 2, koji je izražen na stanicama brojnih tkiva, uključujući i živčano. SARS-CoV-2 sedmi je poznati humani koronavirus, nalik na određene viruse iz porodice koronavirusa, ali i druge respiratorne viruse, koji pokazuje svojstva neuroinvazivnosti i neurotropizma.

Izravno oštećenje neurona virusom obično vodi u programiranu staničnu smrt. Zahvaćanje stanica glijalnog sustava očituje se pretjeranom reaktivnošću glijalnih stanica što pogoduje razvoju neurodegenerativnih promjena. Izravan utjecaj virusa na neurone i glijalne stanice zahtjeva sposobnost neuroinvazivnosti. Postoje dva osnovna puta prodora SARS-CoV-2 virusa u središnji živčani sustav, a to su hematogeni i neuralni put. Osim izravnih oštećenja virusom, uzrok neuroloških manifestacija bolesti COVID-19 mogu biti i neizravni mehanizmi, kao što su sistemski upalni odgovor na infekciju, razvoj autoimunosti te hipoksična ozljeda mozga.

Navedeni mehanizmi uzrokuju širok spektar neuroloških manifestacija bolesti COVID-19. Neurološki se poremećaji mogu javiti bez drugih prilježćih simptoma, ali i u teškim oblicima bolesti COVID-19, kada su povezani sa znatno višom stopom mortaliteta. Također, smatra se kako bi infekcija SARS-CoV-2 virusom u određenog broja zaraženih mogla dovesti i do dugoročnih, neurodegenerativnih promjena. S obzirom da je COVID-19 nova bolest, istraživanja i spoznaje o povezanosti SARS-CoV-2 virusa i živčanog sustava tek slijede.

**Ključne riječi:** COVID-19, SARS-CoV-2, živčani sustav, neurologija

## **SUMMARY**

**Title:** Neurological manifestations of COVID-19

**Author:** Nikolina Ponjavić

SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, belongs to a family of coronaviruses, a heterogeneous group of enveloped, single stranded, positive sense RNA viruses. Coronaviruses have the largest genome among RNA viruses and viral RNA possesses 4 or 5 genes encoding structural proteins, including spike glycoprotein (S protein) through which virus infects targeted cell. To enter the human host cells, S protein of SARS-CoV-2 binds to angiotensin-converting enzyme 2, which is expressed on cells of various tissues, including the nervous one. SARS-CoV-2 is the seventh known human coronavirus and like some other members of coronaviruses family, but also other families of respiratory viruses, it shows signs of neuroinvasivity and neurotropism.

Direct viral neuronal injury usually leads to a programmed cell death. Glial cell infection causes their hyperreactivity, which can contribute to the development of COVID-19 associated neurodegeneration. Direct SARS-CoV-2 damage to neurons and glial cells requires the virus to be able to reach the nervous system, The two main routes of viral neuroinvasion are neuronal and hematogenous pathway. Besides a direct viral injury, neurological manifestations of COVID-19 can be caused by indirect mechanisms, including systemic inflammatory response, autoimmunity development and hypoxic brain injury.

Listed mechanisms can lead to a wide spectrum of neurological manifestations of COVID-19. Neurological abnormalities can be mild and the only symptoms of the disease, or they can be a part of a severe form of the disease, when they are associated with considerably higher rates of mortality. Also, it is considered that SARS-CoV-2 infection could lead to long-term, neurodegenerative changes in some people. Considering COVID-19 is caused by a newly discovered coronavirus, the link between SARS-CoV-2 and the nervous system should be further investigated.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, nervous system, neurological

# 1. UVOD

Prva izvješća o slučajevima atipične pneumonije nepoznate etiologije pojavila su se tijekom prosinca 2019. u Wuhanu, glavnom gradu provincije Hubei u Kini. Nedugo nakon, nekoliko zaraženih pacijenata epidemiološki je povezano s tržnicom morskih plodova, gdje su se osim morskih životinja prodavali i perad i stoka, ali i brojne divlje životinje. Već u siječnju 2020. iz uzoraka prikupljenih iz donjih respiratornih puteva zaraženih osoba izoliran je uzročnik, a sekvencioniranjem je utvrđeno da se radi o novom  $\beta$ -koronavirusu (1). U veljači 2020. uzročnik je taksonomski označen kao SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). Karakteriziran visokom infektivnošću i mogućnošću prijenosa i u asimptomatskoj fazi bolesti, virus se počeo širiti eksponencijalnom brzinom čak i izvan Kine, u brojnim drugim dijelovima svijeta. Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija najprije proglasila širenje bolesti COVID-19 kao javnozdravstveni događaj od međunarodne važnosti, a potom, 11.03.2020. i kao pandemiju (2).

Širenje virusa najčešće se odvija u bliskom međuljudskom kontaktu putem mikrokapljica koje nastaju tijekom pričanja, kašljanja i kihanja. U većine zaraženih osoba bolest se manifestira uobičajenim simptomima virusnih infekcija poput povišene temperature, suhog kašlja, umora, mialgije i proljeva. Ipak, u određenog broja pacijenata bolest pokazuje ozbiljniji tijek, uključujući pulmonalne, renalne, gastrointestinalne i hematološke komplikacije. Također, sve je veći broj pacijenata u kojih su uočeni neurološki simptomi i komplikacije koji zahvaćaju centralni i periferni živčani sustav te skeletne mišiće. Neurološki poremećaji mogu se javiti u teškim oblicima bolesti, ali i bez drugih priležecih simptoma. U pacijenata s lakšom kliničkom slikom, neurološki su simptomi uglavnom ograničeni na nespecifične poremećaje u vidu glavobolje, vrtoglavice, anosmije i ageuzije, dok se u kritično bolesnih javljaju ozbiljnije komplikacije sa znatno višom stopom mortaliteta (3). Dodatno zabrinjava i mogući nastanak dugoročnih neuroloških komplikacija u vidu pospješavanja, ili čak inicijacije razvoja neurodegenerativnih bolesti (4).



## 2. KORONAVIRUSI

SARS-CoV-2 pripada porodici koronavirusa, heterogenoj skupini ovijenih, jednolančanih, pozitivno usmjerenih RNA virusa, karakterističnog izgleda poput krune (5). Koronavirusi (CoV) raspoređeni su u četiri roda, uključujući  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  koronavirusa. Široko su rasprostranjeni u prirodi te uzrokuju infekcije u sisavaca i ptica (isključivo  $\gamma$ -CoV i  $\delta$ -CoV), uglavnom karakterizirane respiratornom i enterološkom patologijom. Ipak, neki od njih pokazuju i neuroinvazivna i neurotropna svojstva u različitim domaćinima, uključujući i ljude (6). SARS-CoV-2 sedmi je poznati humani koronavirus te je nalik na  $\beta$ -koronavirus SARS-CoV i MERS-CoV, karakteriziran visokom patogenošću. Stoga, SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 mogu rezultirati teškim te potencijalno letalnim infekcijama, primarno zahvaćajući respiratorni sustav. Ostali humani koronavirusi (229E, OC43, NL63 i HKU1) uzrokuju akutnu bolest gornjeg dijela dišnog sustava u obliku prehlade te se javljaju sezonski, u zimu i proljeće, a na njih otpada oko 5-15% svih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava djece i odraslih (5, 7). Svi poznati koronavirusi potječu od životinja, a najveće rezervoare za  $\alpha$ -CoV i  $\beta$ -CoV predstavljaju šišmiši. S obzirom da je 96% genoma SARS-CoV-2 identično genomu šišmišjeg koronavirusa RaTG13, smatra se da je SARS-CoV-2, kao i SARS-CoV i MERS-CoV, potekao od šišmiša. Pretpostavlja se da je sa šišmiša prešao na intermedijarnog domaćina, najvjerojatnije pangolina, te zatim konačno i na ljude (8, 9).

Koronavirusi imaju najveći genom među RNA virusima, veličine oko 30 kb. Virusna RNA posjeduje 4 do 5 gena koji kodiraju strukturne proteine, uključujući protein nukleokapside (N), matriks protein (M), protein ovojnice (E), glukoprotein korona-izdanka (S) te u virusa iz roda  $\beta$ -CoV i hemaglutinin-esteraza protein (HE). S protein je transmembranski protein odgovoran za prepoznavanje staničnog receptora putem kojeg virus inficira određenu stanicu (5, 6). Osnovni način ulaska SARS-CoV-2 u stanice ljudskog domaćina jest vezanjem virusnog S proteina (ligand) za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) (receptor), koji je integriran u membrane stanica različitih tkiva u ljudskom organizmu te predstavlja važan dio renin-angiotenzinskog sustava. ACE2 receptor katalizira hidrolizu vazokonstriktorskog peptida angiotenzina II u vazodilatatorski angiotenzin1-7. Vezanje za ACE2 receptor odvija se pomoću S1 podjedinice S proteina, no za fuziju membrana i endocitozu virusa u stanice domaćina, potrebno je izlaganje S2 podjedinice cijepanjem S proteina furinom i transmembranskom serinskom proteazom 2 (TMPRSS2) (10). Furin i TMPRSS2 esencijalni su za aktivaciju i umnožavanje SARS-CoV-2 virusa te njihova inhibicija predstavlja moguću metu terapijskog djelovanja u liječenju bolesti COVID-19 (11). ACE2 receptor izražen je na stanicama brojnih

organa, uključujući pluća, bubrege, crijeva, kardiovaskularni sustav, ali i živčani sustav i skeletne mišiće te takve stanice predstavljaju metu SARS-CoV-2 virusa (10). U živčanom sustavu, ACE2 receptor primarno je izražen na neuronima i glijalnim stanicama, osobito u području moždanog debla, u područjima povezanim s regulacijom kardiorespiratornih funkcija (3). Oštećenje neurona u tim područjima navodi se kao centralni uzrok atipičnog oblika akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) kakav se viđa u bolesti COVID-19, u kojem težina hipoksemije ne odgovara relativno očuvanoj mehanici pluća (12).

### **3. NEUROTROPNI RESPIRATORNI VIRUSI**

#### **3.1. SARS-CoV-2**

Određeni koronavirusi, a osobito oni iz  $\beta$  podskupine, kojoj pripada i SARS-CoV-2, pokazuju svojstva neuroinvazivnosti i neurotropizma, odnosno sposobnosti prodiranja u živčani sustav i inficiranja živčanih stanica (15). SARS-CoV-2 pokazuje i sličnost u strukturi i načinu replikacije s neuroinvazivnim animalnim koronavirusima, kao što je mišji hepatitis virus, koji nakon akutne infekcije perzistira u stanicama mišjeg središnjeg žičanog sustava (SŽS) i uzrokuje imunološki posredovanu kroničnu demijelinizacijsku bolest (8). Detekcija SARS-CoV-2 RNA u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) (16) te virusnih čestica u neuralnim i endotelnim stanicama frontalnog režnja (17) dodatno podupire hipotezu neuroinvazivnosti SARS-CoV-2 virusa.

Izravan učinak viralne replikacije neurotropnih humanih koronavirusa na neurone očituje se kao aberantno stanje neurofilamentne fosforilacije, koje često vodi u programiranu staničnu smrt (6). Ipak, s obzirom da je udio glijalnih stanica u neokorteksu četiri puta veći od udjela neurona, vrlo bitnu ulogu u razvoju neuroloških manifestacija bolesti COVID-19 ima i zahvaćanje stanica glijalnog sustava SARS-CoV-2 virusom (15). Infekcija astrocita okidač je za astrogliozu, odnosno reprogramiranje astrocita koje dovodi do slabljenja kvno-moždane barijere i gubitka njene zaštitne funkcije. Također, infekcija mikroglialnih stanica uzrokuje njihovu aktivaciju, koja vodi u pretjerano lučenje proinflammatoryh medijatora i poremećenu fagocitičku aktivnost koja pridonosi neurodegeneraciji, gubitku sinapsi i demijelinizaciji. Pretjerana reaktivnost glijalnih stanica nakon izlaganja virusnoj infekciji dodatno je potpomognuta prethodnim postojanjem distrofičnih promjena, primarno potaknutih starenjem,

ali i kroničnim stresom, komorbiditetima, neuravnoteženom prehranom i poremećajima spavanja (18).

Ovakav izravan utjecaj virusa na neurone i glijalne stanice zahtjeva sposobnost neuroinvazivnosti. Dva su osnovna puta prodora SARS-CoV-2 virusa u SŽS, a to su hematogeni i neuralni put. Tijekom viremije, virusne čestice dospijevaju i u moždani krvotok. U situacijama s usporenim gibanjem krvi u moždanoj cirkulaciji postaje moguća interakcija S proteina virusa i ACE2 receptora na endotelnim stanicama krvno-moždane barijere i epitelnim stanicama koroidnog pleksusa na granici krvi i cerebrospinalne tekućine (6, 19). U hematogene mehanizme ubraja se i mehanizam trojanskog konja, odnosno upotreba leukocita kao vektora za diseminaciju prema SŽS-u (8). Neuralni put uključuje anterogradni, osjetni ili retrogradni, motorni transport virusa putem perifernih živčanih vlakana kretanjem motornih proteina dineina i kinezina mikrotubularnim citoskeletom. Kao najvažniji neuralni put ističe se olfaktorni put, čije zahvaćanje rezultira anosmijom, čestim simptomom bolesti COVID-19. Olfaktorni receptorni neuroni su bipolarne građe. Njihovi dendriti se pružaju u nosnu šupljinu, a aksoni protežu kroz kribriformnu ploču do olfaktornog bulbosa u mozgu. Na taj način SARS-CoV-2, kao i mnogi drugi neurotropni virusi, stječe pristup u središnji živčani sustav kroz nazofarinks. Kao mogući put prijenosa, neovisno o ACE2 receptoru, predlaže se i ekstracelularni vezikularni transport putem makroglijalnih stanica koje obavijaju aksone olfaktornih receptorskih neurona. Također, virus se može širiti i drugim kranijalnim živcima, uključujući trigeminalni živac, koji u nosnoj šupljini posjeduje nociceptivne živčane stanice te putem osjetnih vlakana vagusa, koja inerviraju različite strukture respiratornog trakta (3).

Osim izravnih učinaka na neurone i glijalne stanice, do kojih virus pristupa navedenim hematogenim i neuralnim putevima, uzrokom neuroloških manifestacija bolesti COVID-19 mogu biti i neizravni mehanizmi. Jedan od najvažnijih neizravnih mehanizama jest oštećenje citokinskom olujom, smrtonosnim sistemskim upalnim odgovorom na infekciju, koji je karakteriziran otpuštanjem velikih količina proinflammatoryh citokina i kemokina od strane stanica vlastitog imunološkog sustava. Citokinska oluja jedan je od osnovnih mehanizama nastanka ARDS-a sklopu bolesti COVID-19, no isto tako doprinosi oštećenju i drugih organa, uključujući i mozak. ARDS je povezan s edemom pluća i nastankom hijalinih membrana, što može uzrokovati poremećaj izmjene plinova na alveolarnoj membrani te konačno i hipoksiju. Hipoksija u SŽS-u dovodi do anaerobnog metabolizma u moždanim stanicama, prekomjernog nakupljanja anaerobnih metabolita te posljedičnog rasta kiselosti što uzrokuje edem živčanih stanica i opstrukciju u cerebralnom protoku krvi. Takvo stanje naziva se hipoksična ozljeda SŽS-a i povezano je s visokim rizikom od nastanka hipoksične encefalopatije te ishemijskog

cerebrovaskularnog infarkta (20). Osim citokinske oluje, imunološki posredovano oštećenje uključuje i razvoj autoimunosti. Autoimunost nastaje putem molekularne mimikrije te slabljenja fizioloških barijera što omogućuje križnu reakciju autoantitijela s autoantigenima u živčanom sustavu. Jedan od primjera jest pojava križne reaktivnosti između gangliozida SARS-CoV-2 i glikolipida na površini perifernih živaca koja vodi u razvoj Guillain-Barreova sindroma (3). Također, vrlo je važan i nastanak antifosfolipidnih protutijela jer pojava tih autoantitijela uzrokuje koagulopatiju te povećava rizik od cerebrovaskularnih incidenata (21).

### **3.2. Ostali neurotropni respiratorni virusi**

Mnoge neurološke poremećaje koji se javljaju u sklopu bolesti COVID-19 javljaju se i u drugim virusnim respiratornim bolestima. SARS-CoV-2 pokazuje više sličnosti s ostalim respiratornim virusnim patogenima, kao što je virus influence, nego s neurotropnim patogenima koji specifično zahvaćaju mozak (13). Virusi influence, humani respiratorni sincicijski virus, humani metapneumovirus i koronavirusi predstavljaju glavne uzročnike akutnih respiratornih infekcija, ali i značajne uzročnike poremećaja vezanih za neurološki sustav. Svi navedeni virusi pronađeni su u cerebrospinalnom likvoru, što ukazuje na njihovu sposobnost da iz pluća dosegnu druge dijelove tijela, uključujući i mozak (14).

Virusi influence dijele se u tri roda: A, B i C. Virusi influence A i B uzrokuju sezonske epidemije gripe, dok tip C uzrokuje blaže infekcije gornjih respiratornih puteva i ne dovodi do epidemije. S obzirom na podložnost virusa influence tipa A da se brzo i često antigenski mijenja, odnosno mutira i rekombinira, taj tip virusa influence pokazuje najveću sklonost izazivanju pandemija s visokim morbiditetom i mortalitetom (5). Iako su infekcije uglavnom ograničene na gornji respiratorni sustav, u određenim slučajevima mogu rezultirati pneumonijom, ARDS-om te komplikacijama vezanim za živčani sustav. Virus influence A povezuje se s razvojem febrilnih konvulzija, encefalitisa, akutne nekrotizirajuće encefalopatije i akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM), a opisan je i kao faktor koji povećava rizik nastanka Parkinsonove bolesti (6).

Respiratorni sincicijski virus (RSV) najčešći je uzročnik infekcija donjih dišnih puteva, poput bronhiolitisa i pneumonije, u djece mlađe od 2 godine. U odraslih reinfekcije RSV-om najčešće zahvaćaju gornje dijelove dišnog sustava. U posljednjih 50 godina, RSV se sve češće povezuje s neurološkim poremećajima, osobito febrilnim konvulzijama i encefalopatijama. Također, na mišjem je modelu dokazano širenje virusa u središnji živčani sustav nakon intranazalne inokulacije s posljedičnim bihevioralnim i kognitivnim poremećajima (6).

Ljudski metapneumovirus prvi je put izoliran 2001. u Nizozemskoj, a retrospektivnim serološkim studijama dokazano je da virus cirkulira među ljudima najmanje zadnjih 50 godina (5). Simptomi infekcije slični su onima koje izaziva RSV te najčešće zahvaća novorođenčad, dojenčad i imunokompromitirane pojedince. U posljednjih 20 godina zabilježeno je nekoliko sporadičnih slučajeva febrilnih konvulzija, encefalitisa i encefalopatija povezanih s infekcijom ljudskim metapneumovirusom, no mehanizam nastanka navedenih neuroloških poremećaja još uvijek nije u potpunosti istražen (6).

#### **4. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE BOLESTI COVID-19**

Brojni se neurološki poremećaji mogu javiti u sklopu bolesti COVID-19, zahvaćajući i središnji i periferni živčani sustav. Prema istraživanju provedenom na 214 hospitaliziranih pacijenata s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom u Wuhanu u Kini, 36% pacijenata imalo je neurološke manifestacije bolesti COVID-19. U 25% oboljelih neurološki su poremećaji zahvaćali središnji živčani sustav, u 9% periferni živčani sustav te skeletne mišiće u 11% bolesnika (22). Najčešći neurološki poremećaji središnjeg živčanog sustava u sklopu bolesti COVID-19 su nesаница, glavobolja, metaboličko-hipoksijska encefalopatija i moždani udar. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava rjeđe se očituje u obliku epilepsije, encefalitisa, meningitisa, meningoencefalitisa, encefalopatije koja odgovara na kortikosteroide, akutne hemoragijske nekrotizirajuće encefalopatije (AHNE), akutnog diseminarnog encefalomijelitisa (ADEM), encefalitisa moždanog debla, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije, tromboze venskih sinusa mozga i mijelitisa. Česti neurološki poremećaji perifernog živčanog sustava u sklopu bolesti COVID-19 su mijalgija, anosmija, ageuzija, gubitak vida i neuralgična bol, a nešto su rjeđi Guillain-Barréov sindrom, Miller Fisher sindrom, izolirana pareza kranijuskog živca, facijalna diplegija, miozitis i rabdomioliza (23).

Neurološke manifestacije, osobito akutna cerebrovaskularna bolest, poremećaji svijesti i ozljede skeletnih mišića, znatno su češće u bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti COVID-19. U usporedbi s osobama s lakšim oblicima bolesti COVID-19, teško oboljeli su starije životne dobi s više priležućih komorbiditeta i manje tipičnih simptoma infekcije, kao što su povišena temperatura i suhi kašalj (22). U bolesnika s blažim oblicima bolesti obično su prisutni česti neurološki simptomi virusnih infekcija poput vrtoglavice, glavobolje, anosmije i ageuzije (13).

## 4.1. Središnji živčani sustav

### 4.1.1. Glavobolja

Glavobolja predstavlja učestali simptom sistemskih infekcija te se javlja u 60% osoba s infekcijom gornjih dišnih puteva. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, glavobolja koja se pripisuje sistemskoj virusnoj infekciji označava glavobolju uzrokovanu virusom, koja se javlja s drugim simptomima i znakovima virusne infekcije, a u odsustvu meningitisa i encefalitisa. Također, mora zadovoljavati barem dva od četiri navedena kriterija, a to su razvoj glavobolje povezan s početkom virusne infekcije, znatno pogoršanje glavobolje povezano s pogoršanjem virusne infekcije, znatno poboljšanje ili prestanak glavobolje povezano s poboljšanjem ili završetkom virusne infekcije te difuzni karakter glavobolje koja je umjerenog do jakog intenziteta. Glavobolja može biti uzrokovana visokom temperaturom, otpuštanjem citokina i sistemskom upalom te izravnim štetnim djelovanjem virusa. (24)

Glavobolja koja se pripisuje sistemskoj virusnoj infekciji javlja se i u sklopu infekcije SARS-CoV-2 virusom. Premda trenutno postoji diskrepancija u rezultatima različitih istraživanja o njezinoj incidenciji, karakteristike glavobolje u sklopu bolesti COVID-19 u većini istraživanja opisane su jednako. Češće se javlja u žena i u mlađoj životnoj dobi te je učestalija u osoba s prethodnim glavoboljama bilo kojeg tipa (25). U osoba koje su prethodno bolovale od glavobolje, glavobolja u sklopu bolesti COVID-19 obično ima drugačije kliničke značajke od prethodnih glavobolja u vidu jačeg intenziteta, naglog nastanka te rezistencije na uobičajenu analgetsku terapiju (25). U više od polovine zahvaćenih udružena je s anosmijom i ageuzijom, a od simptoma povezanih s glavoboljom učestali su mučnina, povraćanje, pogoršanje pri pokretu, fotofobija, fonofobija, vrtoglavica i subjektivan osjećaj ukočenosti vrata. U istraživanju provedenom na 130 COVID-19 pozitivnih pacijenata, uključujući i njih 97 s glavoboljom, uočeno je da čak jedna trećina pacijenata s glavoboljom nakon 6 tjedana od početka bolesti ima perzistentne dnevne glavobolje s lošim odgovorom na terapiju. Prema podacima istog istraživanja, prosječno vrijeme trajanja glavobolje u pacijenata u kojih nakon 6 tjedana od početka bolesti nije uočena glavobolja, iznosilo je 15 dana (26).

Glavobolja u sklopu bolesti COVID-19 najčešće je umjerenog do visokog intenziteta, po karakteru je probadajuća ili stežuća te se pojačava pri pokretu. Glavobolja je obično difuzna, s najjačim intenzitetom bilateralno temporalno i frontalno. U nekim slučajevima, glavobolja je perzistentna i onesposobljavajuća, čak i u pacijenata bez prethodnih glavobolja. S obzirom na određene kliničke značajke koje nalikuju migrenskoj glavobolji, smatra se da je najvjerojatniji

mehanizam nastanka COVID-19-povezane glavobolje aktivacija trigeminovaskularnog sustava upalom ili direktnim utjecajem SARS-CoV-2 virusa. S obzirom da prethodno spomenuto istraživanje ukazuje na stabilnije razine proinflammatornog IL-6 u pacijenata s glavoboljom u usporedbi s onima bez nje, kao vjerojatniji mehanizam ističe se izravna invazija trigeminalnog živca u nazofarinalnoj šupljini i posljedična aktivacija trigeminovaskularnog sustava (26). Ovu hipotezu dodatno podupire informacija o čestoj konkomitantnoj anosmiji, koja ukazuje na izravno oštećenje olfaktornog epitela SARS-CoV-2 virusom. Virus bi tako mogao zahvatiti i terminalne ogranke trigeminalnog živca u nosnoj šupljini i tako uzrokovati perifernu aktivaciju trigeminovaskularnog sustava, a ona bi mogla biti uzrokovana i olfaktorno-trigeminalnim interakcijama (25,26).

S obzirom da glavobolja može biti simptom virusnog meningoencefalitisa ili prethoditi cerebrovaskularnom događaju, pri dijagnostičkoj obradi pacijenata s glavoboljom u sklopu bolesti COVID-19 važno je isključiti ostale sekundarne uzroke (27). Glavobolja također može biti uzrokovana djelovanjem određenih lijekova, hipoksemijom te komplikacijama koje zahvaćaju druge tjelesne sustave (24). Iako je upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), koji su jedan od mogućih izbora u standardnoj terapiji glavobolje, za vrijeme trajanja bolesti COVID-19 bila kontroverzna, Svjetska zdravstvena organizacija objavila je kako ne postoji dokaz povećane smrtnosti povezane s upotrebom NSAID-a za vrijeme infekcije SARS-CoV-2 virusom (28). U slučaju glavobolja koje ne reagiraju na standardnu terapiju, antikonvulzivi trenutno predstavljaju terapiju izbora, uz nadziranje jetrene i bubrežne funkcije (29).

#### **4.1.2. Moždani udar**

Moždani udar označava naglo nastalo neurološko oštećenje uzrokovano prekidom moždanog krvotoka i posljedično nedostatnom dopremom kisika u mozak (30). Iako povišen vaskularni rizik uzrokovan aterosklerozom, hipertenzijom i dijabetesom u većine oboljelih predstavlja temeljni uzrok moždanog udara, određene virusne infekcije također mogu pridonijeti njegovu razvoju ili ga čak samostalno izazvati. Virusne infekcije poput infekcije herpesvirusima i virusom humane imunodeficijencije (HIV) imaju značajnu ulogu u razvoju cerebralne arteriopatiije, a također je poznato da sistemske infekcije, čak i one blaže, mogu biti okidač za razvoj moždanog udara u osoba s prethodno povišenim vaskularnim rizikom (31, 32).

Moždani udar predstavlja, iako ne tako učestalu, ipak vrlo ozbiljnu te potencijalno smrtonosnu komplikaciju bolesti COVID-19. Javlja se u otprilike 1-3% hospitaliziranih pacijenata s bolesti COVID-19 te je tako 7 puta učestaliji u odnosu na hospitalizirane pacijente oboljele od gripe. Mogućnost nastanka moždanog udara u kritično oboljelih od bolesti COVID-19 na intenzivnoj njezi raste i do 6% (13). Najčešće se javlja u muškaraca u šestom desetljeću života, a riziku od nastanka moždanog udara dodatno doprinose prethodno povišeni vaskularni rizični čimbenici, prvenstveno hipertenzija, šećerna bolest i dislipidemija. Stoga, moguće je da infekcija SARS-CoV-2 virusom predstavlja okidač za razvoj moždanog udara u osoba s povišenim rizikom, više nego zaseban uzrok (33).

U većini slučajeva dolazi do razvoja ishemijskog moždanog udara te je za sada zabilježeno samo nekoliko slučajeva COVID-19-povezanog hemoragijskog moždanog udara, uzrokovanog oštećenjem krvno-moždane barijere izravnim učinkom virusa, ali i masivnim otpuštanjem citokina (21). Ishemijski moždani udar u sklopu bolesti COVID-19 najčešće je karakteriziran multiplim cerebralnim infarktima i kriptogenom etiologijom (34). Navode se tri osnovna uzroka: koagulopatija, vaskulitis i kardiomiopatija (21).

Infekcija SARS-CoV-2 virusom uzrokuje COVID-19-povezanu koagulopatiju (CAC) karakteriziranu akutnim upalnim stanjem s hiperkoagulabilnosti, aktivacijom trombocita i poremećajem endotelne funkcije. SARS-CoV-2 ulazi u endotelne stanice vezanjem vlastitog S proteina s ACE2 receptorom, pri čemu dolazi do cijepanja izvanstanične komponente receptora, a time i do smanjena njegove ekspresije i aktivnosti. Posljedično dolazi do progresije upalnih i trombotskih procesa uzrokovanih hiperprodukcijom, odnosno otežanom inaktivacijom angiotenzina II te smanjenog oprečnog djelovanja produkata cijepanja, angiotenzina1-7 (35). Također, u nekoliko slučajeva teško oboljelih pacijenata s multiplim cerebralnim infarktima uočena su antifosfolipidna protutijela, uključujući IgA antikardiolipinska protutijela i IgA i IgG anti-beta2-glikoprotein-I protutijela (21).

Mogući priležeci uzrok nastanka ishemijskog moždanog udara jest i vaskulitis, nalik na vaskulitis u sklopu infekcije varicella zoster virusom. Infekcija endotela SARS-CoV-2 virusom, s posljedičnom apoptozom endotelnih stanica i lokalnim upalnim procesom, obdukcijom je dokazana u krvnim žilama bubrega, srca, crijeva i pluća te bi se takav proces mogao odvijati i u krvnim žilama mozga. Povišene razine proinflammatoryh citokina, osobito IL-6, povezane su s povišenim razinama fibrinogena, što upućuje na poveznicu između upalnog procesa i protrombotskih promjena (33).

Razvoj kardiomiopatije, kao potencijalnog uzroka moždanog udara u sklopu bolesti COVID-19, može biti potaknut na nekoliko načina. Osim izravnom invazijom virusa i



posljedičnim oštećenjem kardiomiocita, srce može biti zahvaćeno i neizravno, u tijeku teške sistemske upale, odnosno citokinske oluje. Dodatan mehanizam srčanog opterećenja jest i zakazivanje respiratorne funkcije u sklopu infekcije i posljedična hipoksija. Navedeni mehanizmi predisponiraju nastanak kardiomiopatije i srčanih aritmija, a tako i intrakardijalnu formaciju tromba i razvoj kardioemboličnog moždanog udara (21).

Većina pacijenata, prethodno moždanom udaru, razvije težak oblik bolesti COVID-19 te se u takvim slučajevima moždani udar dogodi prosječno 9 dana od pojave prvih simptoma bolesti COVID-19 (34). Karakteristično je zahvaćanje velikih krvnih žila mozga, kao što je unutarnja karotidna arterija i segmenti srednje moždane arterije te posljedični multipli moždani infarkti. Stoga, moždani udar u sklopu bolesti COVID-19 najčešće rezultira opsežnim neurološkim deficitom i nepovoljnom prognozom s visokim mortalitetom (33). Laboratorijski nalazi obično upućuju na koagulopatiju, s povišenim razinama D-dimera i fibrinogena, hepatalnu i renalnu disfunkciju, a u određenog broja slučajeva detektirana su i antifosfolipidna protutijela (33). U pacijenata čiji nalazi upućuju na protrombotsko stanje, a koji nemaju specifičnih kontraindikacija, primjereno je uvesti profilaktičnu antikoagulacijsku terapiju niskomolekularnim heparinom (33). Potencijalni načini liječenja za COVID-19 oboljele osobe u kojih se razvije ishemijski moždani udar su intravenozna tromboliza i endovaskularna trombektomija (21).

### **4.1.3. Encefalopatije**

Prema definiciji Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar encefalopatija označava svaku difuznu bolest mozga koja mijenja moždanu funkciju ili strukturu (36). Osnovno obilježje encefalopatije jest poremećaj mentalnog statusa, a ovisno o vrsti i težini encefalopatije česti neurološki simptomi su i progresivan gubitak pamćenja i kognitivnih sposobnosti, nemogućnost koncentracije, letargija i progresivni gubitak svijesti. U sklopu bolesti COVID-19, encefalopatija se javlja u manje od 5% oboljelih, no u skupini kritično bolesnih s ARDS-om, zahvaća većinu pacijenata. Osnovni cilj pri dijagnostičkoj obradi encefalopatije u sklopu bolesti COVID-19 jest utvrđivanje etiologije s obzirom da različiti uzroci zahtijevaju i različit terapijski pristup. Analiza krvi i likvora, neuroslikovne metode te elektroencefalografija (EEG) omogućuju diferencijaciju različitih uzroka encefalopatije. Terapija se razlikuje ovisno o vrsti i težini encefalopatije te može uključivati dodatke prehrani, antikonvulzive, dijalizu, ali i transplantaciju organa (36). Promjene

mentalnog statusa najčešće se razvijaju u sklopu sistemske bolesti ili nastaju direktnim oštećenjem moždanog tkiva SARS-CoV-2 virusom (13).

#### ***4.1.3.1 Toksična metabolička encefalopatija***

Toksična metabolička encefalopatija (TME) označava promjene u mentalnom statusu u odsustvu fokalnih neuroloških deficita i primarne strukturalne bolesti mozga, a najčešće se javlja u sklopu teške sistemske bolesti i višestrukog zatajivanja organa. Prema rezultatima kohortnog istraživanja u koje je uključeno 4491 hospitaliziranih pacijenata pozitivnih na SARS-CoV-2, TME se javlja u jednog od osam hospitaliziranih pacijenata s bolesti COVID-19 te tako spada među najučestalije neurološke komplikacije u skupini oboljelih na bolničkom liječenju (37). TME se češće javlja u muškaraca starije životne dobi, a dodatan rizični čimbenik predstavljaju prethodna neurološka i psihijatrijska bolest, kronična bubrežna ili jetrena bolest, hipertenzija, šećerna bolest i koronarna bolest. TME je povezan s visokim stopama intubacije, duljim boravkom na odjelima intenzivne njege te 24% višim rizikom od smrti tijekom bolničkog liječenja u odnosu na COVID-19 oboljele pacijente bez encefalopatije (37).

TME je najčešće multifaktorijalne etiologije. Kao tri najčešća mehanizma nastanka ističu se encefalopatija povezana sa sepsom, uremična encefalopatija i hipoksično-ishemijska encefalopatija. Septična encefalopatija u sklopu infekcije SARS-CoV-2 virusom posredovana je masovnim lučenjem citokina, osobito IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF te su u takvih pacijenata razine IL-6 obično značajno povišene (37). Uremična encefalopatija povezana je s neurotoksičnim djelovanjem dušičnih raspadnih produkata i drugih osmotski aktivnih toksina u sklopu akutnog zatajenja bubrega. Akutno bubrežno zatajenje javlja se u 8-17% oboljelih od bolesti COVID-19 te je uzrokovano proinflatornom citokinskom olujom, trombotskim događajima i direktnim oštećenjem bubrežnih stanica SARS-CoV-2 virusom (37). Hipoksično-ishemična encefalopatija, odnosno hipoksična ozljeda mozga uzrokovana je smanjenim dotokom kisika u mozak, odnosno smanjenjem moždane perfuzije uzrokovane sistemnom hipoksemijom, hipotenzijom ili srčanim arestom. Usporedbom sa svim ostalim etiološkim čimbenicima, hipoksično-ishemična encefalopatija povezana je s najvišom stopom smrti za vrijeme bolničkog liječenja (37).

#### ***4.1.3.2 Meningoencefalitis***

Encephalitis lethargica, prvi put opisan 1917. za vrijeme pandemije Španjolske gripe, tradicionalno predstavlja prvu poveznicu između virusnih infekcija i mozga te se od tada sve

veći broj virusa povezuje s razvojem meningoencefalitisa (2). Tako su i u sklopu infekcije SARS-CoV-2 virusom uočeni slučajevi koji zadovoljavaju standardne kriterije za infektivni meningoencefalitis: promjene u mentalnom statusu, povišena temperatura, konvulzije, leukociti u cerebrospinalnom likvoru te fokalne abnormalnosti mozga dokazane neuroslikovnim metodama. Negativan CSF PCR nalaz na SARS-CoV-2 ne isključuje mogućnost infektivne etiologije meningoencefalitisa te su za sada u literaturi prikazana samo tri slučaja u kojima je SARS-CoV-2 dokazan u cerebrospinalnom likvoru pacijenata s neurološkim poremećajima u sklopu bolesti COVID-19 (3, 38). S obzirom da diseminacija SARS-CoV-2 virusa u mozak može biti prolazna te da njegov titar u cerebrospinalnom likvoru može biti ekstremno nizak, CSF PCR ne predstavlja pouzdanu dijagnostičku metodu. Klinički pregled, EEG, analiza cerebrospinalnog likvora i neuroslikovne metode u kombinaciji trenutno predstavljaju dijagnostičku metodu izbora za dokaz COVID-19-povezanog meningoencefalitisa (3).

Osim izravnim virusnim oštećenjem, meningoencefalitis u sklopu bolesti COVID-19 može biti uzrokovan i autoimunim mehanizmom. Iako takav mehanizam nije u potpunosti objašnjen, smatra se da može biti povezan s povećanjem permeabilnosti krvno-moždane barijere uslijed citokinske oluje te posljedičnim povećanjem migracije leukocita u mozak, ali i mehanizmom molekularne mimikrije. Primjena imunomodulacijske terapije predstavlja značajnu metodu dijagnostike autoimunog meningoencefalitisa te tako meningoencefalitis koji reagira na terapiju kortikosteroidima upućuje na prilježću imunološku patogenezu (3,39).

Kao i u slučaju većine ostalih neuroloških komplikacija, meningoencefalitis u sklopu bolesti COVID-19 najčešće zahvaća muškarce u starijoj životnoj dobi s različitim komorbiditetima, od kojih su najčešći hipertenzija i šećerna bolest. Od općih simptoma infekcije u zahvaćenih osoba najučestaliji su povišena temperatura i kašalj, dok su simptomi poput anosmije i ageuzije, koji se smatraju markerima neuroinvazije, uočeni znatno rjeđe. Od neuroloških simptoma najznačajniji su poremećaj svijesti, konfuznost, dezorijentacija i ataksija. Laboratorijski nalaz krvi obično ukazuje na povišen C-reaktivni protein (CRP), D-dimere i laktat-dehidrogenazu (LDH), dok se analizom likvora najčešće pronade limfocitna pleocitoza te povišene razine CSF proteina. Patološki EEG nalazi najčešće upućuju na žarišne epileptiformne promjene i generalizirano usporenje. Patološki nalazi slikovnih metoda ukazuju na širok raspon strukturalnih lezija, a najčešća je abnormalnost T2/FLAIR hiperintenzivna promjena temporalnih režnjeva. Većina se pacijenata liječi po režimu koji uključuje nekoliko lijekova čiju osnovu čini hidroksiklorokin. Za sada zabilježena stopa mortaliteta od meningoencefalitisa u sklopu bolesti COVID-19 iznosi 17% (39).

#### **4.1.3.3. Akutni diseminirani encefalomijelitis**

Akutni diseminirani encefalomijelitis je rijetki, imunološki posredovan, demijelinizirajući poremećaj središnjeg živčanog sustava. Najčešće se javlja postinfektivno, 1-3 tjedna nakon bakterijske ili virusne infekcije ili cjepiva. Najvišu incidenciju pokazuje u dječjoj populaciji. Obično ima monofazičan tijek. Simptomi se najčešće javljaju naglo te nalikuju simptomima encefalitisa. Kliničke značajke ADEM-a su simptomi akutne encefalopatije s različitim neurološkim deficitima te nalazom multifokalne demijelinizacije na slikovnim prikazima mozga magnetskom rezonancijom (MR) (40).

U sklopu bolesti COVID-19 ADEM-a se najčešće javlja kao komplikacija teškog oblika bolesti, u bolesnika s akutnim respiratornim distress sindromom koji zahtjeva mehaničku ventilaciju (41). Smatra se da je ADEM nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom potaknut proinflamatornim odgovorom u sklopu citokinske oluje koji je odgovoran za aktivaciju glijalnih stanica i posljedičnu demijelinizaciju. ADEM se obično javlja tri tjedna nakon prvih simptoma SARS-CoV-2 infekcije, u većini slučajeva umora, povišene temperature i kašlja (41). Očituje se naglo nastalom encefalopatijom, odnosno promjenama u ponašanju ili poremećajem svijesti. Encefalopatija je obično udružena s neurološkim deficitima, najčešće poremećajima vidnog polja i hemiparezom (42). U svih bolesnika u kojih je analizirana cerebrospinalna tekućina, isključeno je prisustvo SARS-CoV-2 virusa, ali i drugih mogućih uzročnika meningitisa i encefalitisa. Analiza likvora obično ukazuje na povišene proteine i normalan broj bijelih krvnih stanica. Takvi nalazi ne upućuju na izravno oštećenje virusom, već su konzistentni s imunološki posredovanim mehanizmom, kakav se i nalazi u podlozi ADEM-a (41). Magnetska rezonancija je dijagnostička metoda izbora te obično ukazuje na multiple T2 hiperintenzivne lezije bijele tvari (41). Takve promjene mogu biti vidljive i u osoba koje boluju od multiple skleroze (MS), no ADEM možemo razlikovati po odsustvu starijih lezija, podatku o nedavnoj infekciji i određenom stupnju poremećaja svijesti, ponekad čak i kome, kakav nije tipičan za MS (40). Terapijsku osnovu čini intravenska primjena kortikosteroida, prvenstveno metilprednizolona. Iako je upotreba kortikosteroida tijekom bolesti COVID-19 kontroverzna, većina bolesnika s ADEM-om nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom liječena je kortikosteroidnom terapijom te je takav terapijski pristup obično doveo do poboljšanja stanja. Ostale terapijske opcije su plazmafereza i intravenska primjena imunoglobulina (41, 42).

#### **4.1.3.4. Akutna hemoragijska nekrotizirajuća encefalopatija**

Akutna hemoragijska nekrotizirajuća encefalopatija je rijetka komplikacija virusnih infekcija povezana s intrakranijskom citokinskom olujom koja rezultira slabljenjem krvno-moždane barijere, ali bez izravne invazije virusa i parainfektivne demijelinizacije. Kao i ADEM, najčešće se javlja u pedijatrijskoj populaciji. U kliničkoj slici očituje se naglo nastalom i brzo progresivnom encefalopatijom koja nastaje 12-72 sati od pojave prvih simptoma virusne infekcije. Analiza cerebrospinalnog likvora obično ukazuje na povišenu koncentraciju proteina uz normalan broj bijelih krvnih stanica. Nalazi slikovnih metoda obično upućuju na simetrične multifokalne lezije u vidu edema, nekroze i krvarenja koje najčešće zahvaćaju talamus. Stanje je povezano s lošom prognozom i visokom stopom mortaliteta (43).

U prvom prikazanom slučaju u literaturi, žena u kasnim pedesetim godinama prezentirala se trodnevnim kašljem, povišenom temperaturom i promijenjenim mentalnim statusom. Virus je detektiran PCR testom u uzorku dobivenom nazofaringealnim brisom. Nije napravljen PCR test na SARS-CoV-2 na uzorku cerebrospinalne tekućine, no u likvoru je isključeno prisustvo drugih patogena, bakterija, herpes simplex virusa 1 i 2, varicella zoster virusa, i virusa Zapadnog Nila. Slikovni prikaz mozga kompjutoriziranom tomografijom (CT) pokazao je simetrična hipodenzna područja u talamusu, uz uredan CT angiogram i CT venogram, a MR snimke prikazale su hemoragijski prsten oko lezija u području talamusa, medijalnog dijela temporalnih režnjeva i subinzularne regije. U liječenju su intravenski primijenjeni imunoglobulini umjesto pulsne terapije metilprednizolonom, kako bi se izbjegla kompromitacija imunološke eliminacije virusa (43).

#### **4.1.4. Transverzalni mijelitis**

Transverzalni mijelitis je upala jednog ili više susjednih segmenata kralježnične moždine. Iako je najčešće nepoznate etiologije, može biti uzrokovan postinfektivnom upalom, autoimunim mehanizmima, vaskulitisom te djelovanjem nekih lijekova. Virusne infekcije koje mogu dovesti do razvoja transverzalnog mijelitisa uključuju infekcije varicella zoster virusom, herpes simplex virusom, virusom Zapadnog Nila, virusom influence, ali i brojnim drugim uzročnicima. Do sada je zabilježeno nekoliko slučajeva SARS-CoV-2-povezanog mijelitisa, ali kao i u slučaju drugih virusnih uzročnika, nije u potpunosti jasno uzrokuje li ga izravno virusno oštećenje ili postinfektivni imunološki odgovor. Klinički simptomi su obostrani motorni ispadi i poremećaji osjeta i sfinktera ispod razine lezije. Dijagnoza se postavlja

pomoću MR–a, analizom likvora i krvnim pretragama, a liječenje se temelji na potpornoj i etiološkoj terapiji te kortikosteroidima i plazmaferezi u ranoj fazi bolesti (44).

U jednom od nekoliko prikaza slučajeva transverzalnog mijelitisa nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom, izložen je slučaj šezdesettrogodišnjeg muškarca u kojeg su se 12 dana nakon početka blažih simptoma virusne infekcije pojavile parestezije i hipoestezija u nogama koje su ascedentno progredirale. Nekoliko dana kasnije javila se i progresivna slabost u donjim udovima. Stanje je konačno rezultiralo paraplegijom, potpunom anestezijom ispod segmenta T10 te disfunkcijom sfinktera. MR nije pokazao abnormalnosti mozga i kralježnične moždine. Analizom cerebrospinalnog likvora uočeni su blago povišeni leukociti i proteini, a analizom krvi perzistentna neutropenija. PCR test na SARS-CoV-2 na uzorku cerebrospinalne tekućine je bio negativan, a u likvoru je isključeno i prisustvo drugih bakterijskih i virusnih patogena. Iako se virus nije mogao detektirati u nazofaringelnom brisu PCR metodom, CT snimke pluća prikazale su tipične promjene u obliku mliječnog stakla u oba plućna krila, koje ukazuju na SARS-CoV-2 infiltraciju. Također, SARS-CoV-2 serološko testiranje detektiralo je IgG i IgM protutijela, potvrđujući nedavnu infekciju. U terapiji su primijenjeni intravenski imunoglobulini, koji nisu doveli do poboljšanja, a nestankom plućnih infiltrata i kortikosteroidi. Kortikosteroidna terapija dovela je do umjerenog poboljšanja te je pacijent upućen na neurorehabilitaciju (45). U navedenom slučaju prikazana je tipična slika postinfektivnog transverzalnog mijelitisa, a opisani simptomi i znakovi slični su i u ostalim, trenutno dostupnim prikazima slučajeva transverzalnog mijelitisa u sklopu bolesti COVID-19.

#### **4.1.5. Neurodegenerativne bolesti**

Neurodegenerativne bolesti čine heterogenu skupinu stanja, uključujući Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, amiotrofičnu lateralnu sklerozu i brojna druga stanja, čije je zajedničko obilježje progresivnost i neizlječivost. Broj osoba oboljelih od neurodegenerativnih bolesti porastao je za 146% između 2000. i 2018. godine te trenutno iznosi 60-70 milijuna. Smatra se da će se taj broj udvostručiti u narednih 20 godina, a takav ubrzan porast broja oboljelih osoba objašnjava se prvenstveno sveukupnim starenjem populacije. S obzirom da je razvoj neurodegenerativnih poremećaja uvjetovan interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika, uključujući i infekcije udružene sa sistemskom upalom, smatra se da trenutna pandemija bolesti COVID-19 može dodatno ubrzati razvoj epidemije neurodegenerativnih bolesti. Potencijalnu povezanost SARS-CoV-2 virusa i neurodegeneracije podupire pojava parkinsonizma u nekoliko slučajeva bolesti COVID-19 (46).

Kao što je prethodno opisano na primjeru SARS-CoV-2 virusa, neurotropni virusi ulaze u središnji živčani sustav preko oslabljene krvno-moždane barijere ili perifernog živčanog sustava. Infekcija neurona i glijalnih stanica, osobito u područjima entorinalnog korteksa i hipokampusa, može biti uzrok dugoročnom kognitivnom oštećenju. Navedena područja uključena su u epizodično pamćenje, a SARS-CoV-2 virusu dostupna su preko olfaktornog trakta (47). Takvi učinci izravnog oštećenja virusom mogu biti dodatno potpomognuti neizravnim posljedicama infekcije, uključujući upalni odgovor, vaskularne učinke, oštećenja drugih organa te potrebu za intenzivnom skrbi (47). Oštećenja uzrokovana navedenim mehanizmima najizraženija su pri već postojećim distrofičnim promjenama, primarno potaknutih starenjem i traumom, odnosno u osoba starije životne dobi nakon težih oblika bolesti COVID-19 (18). Ipak, neurokognitivna oštećenja moguća su i u mlađih pojedinaca nakon oporavka od nekomplikirane infekcije SARS-CoV-2 virusom. U istraživanju provedenom na 18 osoba prosječne dobi od 42 godine, 85 dana nakon oporavka od blage ili umjereno teške COVID-19 infekcije, uočene su znatno češće poteškoće s epizodičnim pamćenjem, pažnjom i koncentracijom u usporedbi s kontrolnom skupinom (48).

## **4.2. Periferni živčani sustav i skeletni mišići**

### **4.2.1. Vrtoglavica**

Prema već spomenutom istraživanju provedenom u Wuhanu u Kini na 214 hospitaliziranih pacijenta s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, najčešća neurološka manifestacija bolesti COVID-19 jest vrtoglavica, prisutna u 17 % pacijenata (22). U sklopu virusnih infekcija vrtoglavica je najčešće uzrokovana vestibularnim neuritisom, upalnim zahvaćanjem vestibularnog dijela osmog kranijalnog živca. Zahvaćanjem i kohlearnog dijela živca razvija se labirintitis te su u tom slučaju vrtoglavici pridruženi simptomi poput tinitusa ili gubitka sluha. Virusnu infekciju unutarnjeg uha mogu uzrokovati herpes virusi, virus influence i hepatitis virusi u sklopu sistemske virusne infekcije ili izoliranim zahvaćanjem vestibulokohlearnog živca, najčešće na jednoj strani. Smatra se da su navedeni mehanizmi najčešći uzrok vrtoglavice i u sklopu infekcije SARS-CoV-2 virusom. Simptomi obično nastaju naglo i traju nekoliko dana, no ponekad su potrebni tjedni kako bi se u potpunosti razriješili (49). Vestibularni neuritis je benigno, samoograničavajuće stanje te ga je iznimno bitno razlikovati od moždanog udara sa zahvaćanjem malog mozga ili moždanog debla, rjeđeg, ali znatno opasnijeg uzroka vrtoglavice u sklopu bolesti COVID-19 (50). Dijagnoza vestibularnog

neuritisa temelji se na kliničkoj slici akutnog vestibularnog sindroma bez znakova zahvaćanja središnjeg živčanog sustava. Ako je vrtoglavica udružena s drugim neurološkim znakovima i simptomima te ako oboljela osoba ima povišen rizik za nastanak moždanog udara, potrebno je provesti neuroslikovne dijagnostičke metode kako bi se isključilo akutno cerebrovaskularno zbivanje (50). Liječenje vestibularnog neuritisa je simptomatsko uz vestibularnu rehabilitaciju po potrebi. Simptomatska terapija uključuje antiemetike, antihistaminike, antikolinergike i benzodiazepine, obično primijenjene intravenski, s obzirom da je vrtoglavica često udružena s povraćanjem. Kortikosteroidna terapija može se primijeniti u težim slučajevima (50).

#### **4.2.2 Anosmija i ageuzija**

Brojne virusne infekcije gornjih dišnih puteva karakterizirane su olfaktornom disfunkcijom, a ponekad i poremećajima okusa. Smatra se da je akutna olfaktorna disfunkcija uslijed virusne infekcije gornjih dišnih puteva uzrokovana upalnom reakcijom nosne sluznice, posljedičnom nazalnom kongestijom i rinorejom te nemogućnošću dotoka mirisa do olfaktornog epitela. Dugotrajni poremećaj njuha najvjerojatnije je uzrokovan izravnim virusnim oštećenjem olfaktornog epitela i olfaktornog bulbosa (51).

Akutna faza bolesti COVID-19 često je karakterizirana poremećajima okusa i njuha. Prema metaanalizi koja obuhvaća 24 studije i ukupno 8438 pacijenata, učestalost anosmije u sklopu bolesti COVID-19 procijenjena je na 41%, a ageuzije na 38.2% (52). Također, prisustvo anosmije i ageuzije ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost za pozitivan SARS-CoV-2 RT-PCR test iz uzorka dobivenog nazofaringealnim brisom (53). Poremećaji okusa i mirisa obično se javljaju 4 dana nakon infekcije te traju u prosjeku 9 dana, a većina se osoba oporavi unutar 28 dana od početka infekcije (54). Pacijenti s anosmijom i ageuzijom u sklopu bolesti COVID-19 su češće žene, mlađe životne dobi sa znatno manje komorbiditeta u usporedbi s pacijentima bez poremećaja okusa i njuha kao manifestacije bolesti COVID-19. Anosmija i ageuzija su obično povezane s nedostatkom respiratornih poremećaja i drugih neuroloških simptoma te ne predstavljaju prediktor za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19. S obzirom da se često javljaju naglo, bez priležice rinoreje i nazalne opstrukcije, kao vjerojatan mehanizam nastanka poremećaja okusa i njuha predlaže se zahvaćanje i oštećenje neuralnih struktura u nosnoj šupljini, ali i središnjem živčanom sustavu (55).

Osim respiratornog epitela, koji čini najveći dio, vrlo važan dio nazalnog epitela čini i olfaktorni epitel. Olfaktorni epitel sačinjen je od velikog broja zrelih olfaktorih senzoričkih neurona koji preko receptora na dendritičkim izdancima primaju mirisne podražaje te ih putem



aksona prenose do olfaktornog bulbusa. Stoga, olfaktorni neuroni predstavljaju ključne strukture za detekciju mirisa i njihovu transformaciju u signale koje zatim prenose do mozga. Olfaktorni epitel čine i potporne, sustentakularne stanice i matične olfaktorne stanice te upravo one, prema dosadašnjim istraživanjima, predstavljaju osnovnu metu SARS-CoV-2 virusa zahvaljujući vlastitoj ekspresiji ACE2 receptora te nedostatku spomenutog receptora na zrelih olfaktornim neuronima. Oštećenje sustentakularnih stanica uzrokuje narušavanje globalne arhitekture olfaktornog epitela te predstavlja okidač kaskadnog oštećenja koji konačno rezultira poremećajem funkcije olfaktornih neurona. Razvoju anosmije, osobito dugotrajne, pridonosi i oštećenje olfaktornih matičnih stanica, onemogućavanjem uspješnog obnavljanja olfaktornog epitela tijekom vremena. S obzirom na mogućnost SARS-CoV-2 virusa da prođe kroz kribriformnu ploču i dosegne olfaktorni bulbus, a zatim i ostale dijelove mozga, kao potencijalni mehanizam razvoja anosmije predlaže se i virusom uzrokovana centralna disfunkcija, odnosno zahvaćanje viših olfaktornih struktura (56).

U 85% slučajeva anosmija je udružena s disgeuzijom, no još uvijek je nejasno jesu li mehanizmi kojima SARS-CoV-2 uzrokuje abnormalnosti njuha povezani i s poremećajima okusa ili je disgeuzija potaknuta zasebnim mehanizmima (54, 56).

Iako se većina osoba s kvantitativnim olfaktornim poremećajima (anosmija i hiposmija) oporavi unutar mjesec dana od početka simptoma, u sve je većeg broja takvih bolesnika uočena pojava kvalitativne olfaktorne disfunkcije u sklopu post-COVID sindroma, odnosno 2 do 3 mjeseca od početka bolesti COVID-19 (57). Kvalitativni olfaktorni poremećaji uključuju parosmiju, iskrivljen osjet mirisa u prisustvu postojećeg podražaja te fantosmiju, iskrivljen osjet mirisa bez stvarnog mirisnog podražaja. U oba slučaja znatno su češći neugodni mirisi te tako govorimo o troposmiji u slučaju parosmije i kakosmiji u slučaju fantosmije (57, 58). U sklopu post-COVID sindroma češće se javlja parosmija, odnosno troposmija. Parosmiji nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom obično prethodi anosmija ili hiposmija, a u tri četvrtine bolesnika udružena je s disgeuzijom. Prosječno trajanje parosmije u sklopu post-COVID sindroma je 3.5 mjeseca (57). U većine bolesnika identificirano je nekoliko mirisnih podražaja koji predstavljaju okidač parosmije, a odgovor na te mirisne podražaje obično je uvijek isti te se najčešće opisuje mirisom kanalizacije (57). Kao mogući mehanizam nastanka parosmije u sklopu post-COVID sindroma navodi se pogrešno povezivanje olfaktornih neurona i dijelova mozga tijekom procesa regeneracije virusom oštećenih struktura (59). Parosmija je najčešće povezana sa spontanom oporavkom olfaktorne funkcije, a kao terapijska opcija istražuje se olfaktorni trening (59).

### 4.2.3. Guillain-Barréov sindrom

Guillain-Barréov sindrom (GBS) jest akutna upalna polineuropatija koja se očituje progresivnom, simetričnom mišićnom slabošću udruženom s oslabljenim ili potpuno odsutnim dubokim tetivnim refleksima. U 70% oboljelih GBS se razvije 1 do 6 tjedana nakon gastrointestinalne ili respiratorne infekcije, najčešće nakon infekcije uzrokovane bakterijom *Campylobacter jejuni*. Ostatak bolesnika razvije GBS obično nakon kirurškog zahvata i traume ili postvakcinacijski, najčešće nakon primjene cjepiva protiv H1N1 gripe (60). Autoimune je etiologije te osnovu razvoja ovog sindroma čini mehanizam molekularne mimikrije. Primjerice, liposaharidni antigen bakterije *Campylobacter jejuni* sličan je gangliozidima u mijeliskim ovojnica periferne živaca te tako protutijela nastala za vrijeme infekcije križno reagiraju i s vlastitim gangliozidima i posljedično dovode do autoimune upale periferne živaca. Različita protutijela koje se specifično vežu za različite vrste gangliozida povezana su i sa specifičnom kliničkom prezentacijom te tako postoji nekoliko podtipova GBS-a. Protutijela najčešće uzrokuju demijelinizaciju, no mogu dovesti i do primarne ozljede aksona (60). Bolest je obično monofazična, a simptomi mogu varirati od blage nemogućnosti hoda do kompletne paralize svih udova, facijalnih, bulbarnih i respiratornih mišića. Dijagnoza GBS-a temelji se na karakterističnoj kliničkoj slici, povišenim razinama proteina u cerebrospinalnom likvoru uz normalan broj leukocita i smetnjama provođenja impulsa kroz periferne živce dokazane elektromioneurografijom. Liječenje GBS-a je bolničko, a osnovu čini suportivna te imunomodulacijska terapija, prvenstveno plazmafereza i intravenska primjena imunoglobulina (60).

Guillain-Barréov sindrom nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom češće se javlja u muškaraca u prosječnoj dobi od 59 godina (61). Prosječno vrijeme od pojave simptoma virusne infekcije do razvoja simptoma GBS-a jest 11 dana, a najčešći simptomi infekcije su kašalj, povišena temperatura i gastrointestinalni simptomi (61). Tipična prezentacija sindroma jest u obliku mlohavne paralize i arefleksije udova, sa ili bez slabosti facijalnih mišića i distalne parestezije (61). U literaturi je zabilježeno nekoliko slučajeva Miller Fisherova sindroma nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom, varijante GBS-a koja se očituje trijasom oftalmoplegije, ataksije hoda i arefleksije (60, 61). Elektrodijagnostičkim kriterijima u polovine oboljelih utvrđene su demijelinizacijske promjene, a analiza cerebrospinalnog likvora najčešće ukazuje na povišene proteine uz normalan broj leukocita (61). Većina pacijenata liječena je intravenskom primjenom imunoglobulina tijekom pet dana, a u manjeg broja pacijenata

primijenjena je plazmafereza, obično nakon terapije imunoglobulinima. U 73% bolesnika uočeni su različiti stupnjevi oporavka unutar 5 dana do 8 tjedana od primjene terapije (61).

#### **4.2.4. Miopatije**

Miopatije su heterogena skupina neuromuskularnih bolesti u kojima je osnovni simptom mišićna slabost uzrokovana poremećajem funkcije mišićnih vlakana (62). Miopatije mogu biti primarne, odnosno prirođene ili potaknute sekundarnim uzrocima, uključujući i upalu i zarazne bolesti. COVID-19-povezana oštećenja mišića mogu biti uzrokovana izravnim oštećenjem SARS-CoV-2 virusom putem interakcije s ACE2 receptorima na skeletnim mišićima, sistemskim upalnim stanjem s povišenim otpuštanjem citokina, autoimunim mehanizmima, ali i primjenom miotoksičnih lijekova (63). Za sada zabilježene muskularne komplikacije u sklopu bolesti COVID-19 uključuju mialgiju, miozitis i rabdomiolizu te miopatiju kritične bolesti (63).

Mialgija predstavlja čest simptom virusnih infekcija te je obično uzrokovana sistemskom upalnom reakcijom i otpuštanjem proinflammatoryh citokina. Mialgija se javlja u trećine bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom te se u sklopu bolesti COVID-19 najčešće javlja zajedno sa simptomima povišene temperature i kašlja (64). U usporedbi s ostalim virusnim infekcijama, poput influence, mialgija za vrijeme bolesti COVID-19 obično traje duže te slabije odgovara na konvencionalnu analgetsku terapiju. Takvo bi se stanje potencijalno moglo objasniti dodatnim mehanizmom izazivanja muskuloskeletne boli pri infekciji SARS-CoV-2 virusom, uz standardni, upalni mehanizam virusnih infekcija. Hiperlaktatemija, koja se javlja u bolesti COVID-19 kao znak hipoksemije, slabi mogućnost normalnog odgovora eritrocita na niske razine kisika, smanjuje njihov kapacitet za prijenos kisika do tkiva te tako dodatno doprinosi razvoju tkivne hipoksije. Hipoksija skeletnih mišića jedan je od potencijalnih uzroka mišićne boli u sklopu bolesti COVID-19. S obzirom da se eliminacijom virusa povećava oksigenacija eritrocita i smanjuje razina laktata u mišićima, liječenje ovako uzrokovane boli u mišićima trebalo bi se fokusirati na izravno liječenje samog virusa (65).

Miozitis je upala mišića često uzrokovana virusnom infekcijom. Kada se javlja u sklopu virusne infekcije obično je karakteriziran jakim bolovima u zahvaćenim mišićima uz ograničenije kretnji i povišenu tjelesnu temperaturu. Progresija virusnog miozitisa u rabdomiolizu, odnosno raspad oštećenih skeletnih mišića, je rijetko stanje, ali povezano s životno ugrožavajućim komplikacijama, kao što su hiperkalemija i akutno bubrežno zatajenje. Prema istraživanju provedenom na 9 bolesnika s tipičnom slikom COVID-19-povezanog miozitisa i rabdomiolize, većina oboljelih imala je bol i slabost u mišićima, dok je treći

simptom klasičnog trijasa rhabdomiolize, tamna obojenost urina, bio prisutan u samo jednog pacijenta. Svi pacijenti imali su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi te povišen CRP, LDH i feritin. Svi su pacijenti također imali teške respiratorne komplikacije povezane s bolesti COVID-19 (64). Adekvatna terapija podrazumijeva nadoknadu tekućine kako bi se spriječilo akutno bubrežno zatajenje, imajući na umu da prekomjerna nadoknada tekućine može dovesti do pogoršanja hipoksemije i respiratornog zatajenja (27).

Miopatija povezana s kritičnom bolesti je akutna miopatija karakterizirana slabošću i paralizom mišića udova i respiratornih mišića koja se javlja u kritično bolesnih pacijenata. Iako mehanizam nastanka nije u potpunosti jasan, smatra se da je u većine pacijenata multifaktorijalne etiologije te je osim s kritičnom bolesti miopatija povezana i s produljenom intubacijom, primjenom kortikosteroida i nedepolarizirajuće neuromuskularne blokade. Navedeni čimbenici pridonose gubitku miozina, atrofiji i masnoj degeneraciji mišića (66). U sklopu bolesti COVID-19 miopatija se prezentira kao akutna mlohava kvadripareza, a laboratorijski i elektrodijagnostički nalazi poklapaju se miopatijom kritične bolesti drugih uzroka (63, 64).

## **5. NEUROLOŠKI KOMORBIDITETI I COVID-19**

Osim starije životne dobi i muškog spola te komorbiditeta poput arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, koji povisuju rizik za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19, prethodne neurološke bolesti također su povezane s rizikom za razvoj teške kliničke slike, ali i samu infekciju SARS-CoV-2 virusom (27, 67). U pacijenata koji razviju COVID-19, a prethodno imaju neurološku bolest, uočena je manja stopa otpusta s bolničkog liječenja te češća indikacija za intenzivno liječenje i neinvazivnu mehaničku ventilaciju (67). Učestalost teškog oblika bolesti COVID-19 nije jednaka za sve neurološke bolesti te se najčešće povezuje s cerebrovaskularnim i kognitivnim poremećajima (67). Također, određene su neurološke bolesti povezane i s većim rizikom od same zaraze SARS-CoV-2 virusom (27). Istraživanja pokazuju da je stopa infekcija viša u osoba oboljelih od multiple skleroze, u usporedbi s ostatkom populacije, što je ponajviše povezano s upotrebom imunosupresivne i imunomodulacijske terapije (27). Također, zbog potencijalno otežanog pamćenja i pridržavanja epidemioloških preporuka, rizičnu skupinu čine i osobe s demencijama (27). S obzirom da infekcije mogu potaknuti egzacerbaciju autoimunih neuromuskularnih bolesti, povećan oprez potreban je i u toj skupini pacijenata. Primjerice, infekcija SARS-CoV-2 virusom može uzrokovati

egzacerbaciju bolesti u pacijenata s mijastenijom gravis, a potencijalni razvoj slabosti respiratorne i bulbarne muskulature u takvih pacijenata značajno povećava rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 (68). Konačno, smanjena dostupnost zdravstvenog sustava uzrokovana pandemijom bolesti COVID-19, nepovoljno je utjecala na sve kronične bolesnike, uključujući i osobe s neurološkim bolestima (27).

## 6. ZAKLJUČAK

Infekcija SARS-CoV-2 virusom u većine se bolesnika manifestira uobičajenim simptomima virusnih infekcija poput povišene temperature, suhog kašlja, umora, mialgije i proljeva. Ipak, u sve su većeg broja bolesnika uočene i neurološke manifestacije bolesti COVID-19. Najčešći su neurološki simptomi u sklopu bolesti COVID-19 glavobolja, anosmija i ageuzija, koje nisu životno ugrožavajuće. Ipak, mogu biti dugotrajne i perzistirati nakon razrješenja ostalih simptoma bolesti u sklopu post-COVID sindroma te tako dugoročno narušavati kvalitetu života zahvaćenih pojedinaca. Neurološke manifestacije poput moždanog udara i encefalopatije obično se javljaju u teškim oblicima bolesti te su povezane s visokim stopama mortaliteta. Iako udio zaraženih s teškim neurološkim komplikacijama trenutno nije velik, s obzirom da se pretpostavlja da je velik dio populacije bio ili će biti zaražen SARS-CoV-2 virusom, ukupan broj takvih bolesnika mogao bi doseći visoke vrijednosti. Osim visoke smrtnosti, teške neurološke komplikacije povezane su i s dugoročnom onesposobljenosti i potrebom za skrbi od strane drugih osoba, što predstavlja veliki teret za pojedinca, ali i za cijeli zdravstveni sustav. Dugotrajne neurološke poremećaje mogle bi uzrokovati i SARS-CoV-2 potaknute neurodegenerativne promjene te bi se u godinama koje slijede moglo očekivati dodatno povećanje broja oboljelih od neurodegenerativnih bolesti, koje je u posljednjim desetljećima primarno bilo potaknuto sveukupnim starenjem populacije. Posebnu pozornost treba posvetiti i osobama s ranije stečenim neurološkim bolestima, koji su ne samo pod većim rizikom od zadobivanja infekcije, već i od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19. U takvih bolesnika potrebna je kompletna obrada kako bi se razlučili simptomi priležee neurološke bolesti od potencijalnih neuroloških manifestacija bolesti COVID-19. Konačno, s obzirom da neurološki simptomi bolesti COVID-19 mogu prethoditi respiracijskim, a mogu se javiti i bez ili s blagim respiracijskim simptomima, kliničari moraju biti svjesni mogućih neuroloških manifestacija bolesti COVID-19 te posumnjati na SARS-CoV-2 infekciju kao mogući uzrok neuroloških simptoma.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Marini Roje Bedeković na ljubaznosti i vrijednim savjetima. Hvala Vam na ukazanom povjerenju i vremenu koje ste mi posvetili.

Hvala prijateljima i kolegama, uz koje su studentski dani bili lakši i ljepši.

Franjo, hvala na strpljenju i ljubavi.

Najvažnije hvala, hvala mojim roditeljima, baki Miliki i sestri Ivani. Vi ste moj najveći oslonac, snaga i motivacija.

## 8. LITERATURA

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–574.
2. Banerjee D, Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian J Psychiatr* 2020;54:102350.
3. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;350:577436. [Epub ahead of print]
4. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12(1):69.
5. Kalenić S et al. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses* 2019;12(1):14.
7. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):155-170.
8. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020;16(11):636-644.
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11.
10. Panariello F, Cellini L, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry* 2020;11:582345.
11. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance* 2020;3(9):e202000786.

12. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(10):1299-1300.
13. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell* 2020;183(1):16-27.
14. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci* 2018;12:386.
15. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)* 2020;229(3):e13473.
16. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-58.
17. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92(7):699-702.
18. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Front Cell Neurosci* 2020;14:592214.
19. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(7):995-998.
20. Yu H, Sun T, Feng J. Complications and Pathophysiology of COVID-19 in the Nervous System. *Front Neurol* 2020;11:573421.
21. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis* 2020;49(4):451-458.
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-690.
23. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India* 2020;68(3):560-572.
24. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed



- to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020;40(13):1432-1442.
25. Toptan T., Aktan Ç., Başarı A., Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache: J. Head Face Pain* 2020;60:1788–1792.
  26. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020;40(13):1410-1421.
  27. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci* 2021;48(1):9-24.
  28. Giollo A, Adami G, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:e12.
  29. Arca KN, Starling AJ. Treatment-Refractory Headache in the Setting of COVID-19 Pneumonia: Migraine or Meningoencephalitis? Case Report. *SN Compr Clin Med* 2020;1-4. [Epub ahead of print]
  30. Mašanović M. Moždani udar - ranom prevencijom do zdravlja! [Internet]. 2020 Oct - [pristupljeno 20.05.2021]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/kardiovaskularno-zdravlje/340>
  31. Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, Gilden D. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10(2):105-111.
  32. Miller EC, Elkind MS. Infection and Stroke: an Update on Recent Progress. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(1):2.
  33. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett* 2021;743:135564.
  34. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2021;16(2):137-149.
  35. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020;69(12):1181-1189.
  36. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Encephalopathy Information Page [Internet]. 2019 Mar - [pristupljeno 22.06.2021]. Dostupno na:

- <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Encephalopathy-Information-Page>
37. Frontera JA, Melmed K, Fang T, Granger A, Lin J, Yaghi S, et al. Galetta S. Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit Care* 2021 Mar 16:1–14. [Epub ahead of print]
  38. Huang CN, Tian XB, Jiang SM, Chang SH, Wang N, Liu MQ, et al. Comparisons Between Infectious and Autoimmune Encephalitis: Clinical Signs, Biochemistry, Blood Counts, and Imaging Findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2649-2660.
  39. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol* 2021;27(1):12-25.
  40. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Acute Disseminated Encephalomyelitis Information Page [Internet]. 2019 Mar - [pristupljeno 14.05.2021]. Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Acute-Disseminated-Encephalomyelitis-Information-Page>
  41. McCuddy M, Kelkar P, Zhao Y, Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. *Neurol India* 2020;68(5):1192-1195.
  42. Langley L, Zeicu C, Whitton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020;13(12):e239597.
  43. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 2020;296(2):e119-e120.
  44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Transverse Myelitis Fact Sheet [Internet]. 2021 Jan - [pristupljeno 20.05.2021]. Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/transverse-myelitis-fact-sheet>
  45. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol* 2020;267(12):3459-3461.
  46. Verkhratsky A, Li Q, Melino S, Melino G, Shi Y. Can COVID-19 pandemic boost the epidemic of neurodegenerative diseases? *Biol Direct* 2020;15(1):28.
  47. Ritchie K, Chan D. The emergence of cognitive COVID. *World Psychiatry* 2021;20(1):52-53.

48. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19, *Brain Commun* 2020;2(2):205.
49. Cleveland Clinic. Vestibular Neuritis [Internet]. 2019 May - [pristupljeno 24.06.2021]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15227-vestibular-neuritis>
50. Malayala SV, Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus* 2020;12(6):e8918.
51. Imam SA, Lao WP, Reddy P, Nguyen SA, Schlosser RJ. Is SARS-CoV-2 (COVID-19) postviral olfactory dysfunction (PVOD) different from other PVOD? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020;6(1):26-32.
52. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020;95(8):1621-1631.
53. Zayet S, Klopfenstein T, Mercier J, Kadiane-Oussou NJ, Lan Cheong Wah L, Royer PY, et al. Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection* 2021;49(2):361-365.
54. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50(5):436-439.
55. Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G, et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(4):691-697.
56. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6(31):e5801.
57. Rashid RA, Alaqeedy AA, Al-Ani RM. Parosmia Due to COVID-19 Disease: A 268 Case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;1-8. [Epub ahead of print]
58. Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002;27(7):611-615.
59. Saniasiaya J, Narayanan P. Parosmia post COVID-19: an unpleasant manifestation of long COVID syndrome. *Postgrad Med J* 2021;139855. [Epub ahead of print]

60. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre Syndrome. StatPearls [Internet]. 2020 Nov - [pristupljeno 25.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/>
61. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020;62(4):485-491.
62. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myopathy Information Page [Internet]. 2019 Mar - [pristupljeno 22.06.2021]. Dostupno na: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Myopathy-Information-Page>
63. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Saltuari L, Kofler M, Löscher W, et al. Case Report: Myopathy in Critically Ill COVID-19 Patients: A Consequence of Hyperinflammation? *Front Neurol* 2021;12:625144.
64. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41(11):3039-3056.
65. Kucuk A, Cumhuri Cure M, Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. *Clin Rheumatol* 2020;39(7):2103-2104.
66. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020;46(4):637-653.
67. Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol* 2021;268(3):762-769.
68. Muppidi S, Guptill JT, Jacob S, Li Y, Farrugia ME, Guidon AC, et al. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol* 2020;19(12):970-971.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 08.11.1996. godine u Žepču, u Bosni i Hercegovini. U Zagrebu sam završila Osnovnu školu Ante Kovačića i opći smjer Gimnazije Lucijana Vranjanina. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju. Aktivno se služim engleskim i pasivno njemačkim jezikom.