

A COVID-19 hatása a végrehajtó funkciókra magyar mintán

Forsthoffer Fanni

Affektív Pszichológia Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem

Országos Tudományos Diákköri Konferencia

Témavezető: Dr. Cserjési Renáta

Társ-témavezető: Pete Kinga Nedda

2023. január 11.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
ABSZTRAKT.....	3
BEVEZETÉS.....	3
Kognitív hatások.....	4
Affektív hatások.....	5
A kutatás célja	7
MÓDSZER	7
Résztvevők.....	7
Mérőeszközök	8
A) Patient Health Questionnaire-9.....	8
B) Beck Anxiety Inventory	9
C) Frontal Assessment Battery	10
D) WAIS-IV.....	12
E) Trail Making Test.....	13
Eljárás	14
EREDMÉNYEK	15
DISZKUSSZIÓ	18
KONKLÚZIÓ	19
IRODALOMJEGYZÉK	21

ABSZTRAKT

A koronavírus okozta pandémia, mely immár lassan 3 éve az életünk része, mind fizikai mind mentális egészségbeli megpróbáltatást jelent társadalmunk számára. A COVID-19 nem csak a fertőződés időszakában, de azt követően is megnehezíti életünket bizonyos hátramaradó tünetekkel. A megváltozott életkörülmények és a betegség újszerűsége, illetve ismeretlen hosszútávú hatásai nem csak mentálisan, de neuropszichológiailag is komoly fenyegetést jelentenek. A depresszió és a szorongás önmagukban nagy mértékű negatív befolyással bírnak a kognitív képességekre, de egyre több kutatás támasztja alá, hogy a COVID-19 – a többi fertőződéssel vírushoz hasonlóan – változásokat képes előidézni a központi idegrendszerben. Ezen kutatások jellemzően leszűkülnek a nyugati társadalomra és legtöbb esetben a kognitív funkciókat általánosan vizsgálják. Jelen kutatás célja, hogy információt gyűjtsünk a kognitív funkciók egyik specifikusabb területéről, a végrehajtó funkciók működéséről a koronavírus fertőződés után, kiemelten magyar mintán. A végrehajtó funkciók mérésével párhuzamosan vizsgáltuk a depresszió és a szorongás mértékét is, ezzel igyekezve kizárni annak lehetőségét, hogy eredményeinket a koronavíruson kívül másra is visszavezethessük. Predikciónk szerint a korábbi kutatásokhoz hasonlóan a mi mintánk esetében is a kontrollcsoporttól, vagyis attól a csoporttól vártuk volna a jobb eredményeket, akik még nem fertőződtek meg a vírussal. Ennek ellenére szignifikáns különbség egyedül a Frontal Assessment Battery prehenzív viselkedést mérő alteszt eredményeiben volt detektálható, ahol a COVID-19 fertőzésen átesett csoport jelentősen rosszabbul teljesített, mint a COVID-19-en át nem esett kontrollcsoport. A többi vizsgálat esetében meglepő módon az a csoport teljesített jobban, melynek tagjai már átestek a betegségen.

Érdemes lenne további kutatások folytatni azt illetően, van-e jelentősége, és ha igen, akkor miből ered, hogy kisebb mintán csupán a prehenzív viselkedésnél találtunk jelentős különbséget.

Kulcsszavak: COVID-19, végrehajtó funkciók, szorongás, depresszió, Magyarország

BEVEZETÉS

2019 végén a kínai Vuhan városában ütötte fel a fejét az a SARS-CoV-2 vírus által okozott légúti megbetegedés, melyet hétköznapi nevén csak COVID-19-ként ismerünk. A vírus olyan rohamos ütemben terjedt világszerte, hogy a WHO (Egészségügyi Világszervezet) alig pár hónappal később, 2020. március 11-én globális világjárvánnyá nyilvánította azt (Cascella és mtsai., 2022). A 2012-ben felfedezett Közel-keleti légúti koronavírushoz (MERS-CoV) hasonlóan a COVID-19 is képes súlyosan megbetegíteni az embereket (He és mtsai., 2020). A fertőzés és annak variánsainak kezdeti fő tüneteiként lázról, köhögésről, és fáradtságról

számoltak be, de a gyomor és bélrendszeri panaszok sem voltak elhanyagolhatóak (Ye és mtsai., 2020). A tünetek azóta kisebb változáson mentek keresztül, és súlyosságuk is enyhült.

A vírus rohamos terjedésével, és magas halálozási rátájával jelentős életmódváltoztatásra kényszerítette társadalmunkat; nem csak elterjedt, de a legtöbb helyen kötelezővé vált az orrot és szájat eltakaró arcmaszk közösségi területen való használata, a vendéglátó és szórakozóhelyek pedig akkor még bizonytalan időre bezártak. Az utazások körülményesebbé váltak, az emberek karanténba kerültek, és elszigetelődtek egymástól. Pszichológiai tekintetben tehát nem csak a betegség neuropszichológiai hatásai, hanem az új életmód okozta pszichés változások is komoly kutatásokat igényeltek.

A vírus kognitív funkciókat és affektív aspektusokat érintő hatásaival kapcsolatban több cikk is publikálásra került világszerte, ugyanis a neuropszichológiai panaszokat mind a COVID-19, mind a „post-COVID” szindróma jelentős tüneteként tartják számon. A „post-COVID” vagy „long-COVID” szindrómát azon tünetegyüttes leírására használják, mely az akut fertőződés utáni hetekben, akár hónapokban is fennáll az érintetteknél. Elsősorban krónikus fáradtság, nehézlégzés, testi fájdalmak és romló kognitív funkciók jellemzik (Delgado-Alonso és mtsai., 2022).

A betegség újszerűsége miatt azonban pontos definíció még mindig nem áll rendelkezésünkre a „post-COVID” szindrómát illetően; nem tudjuk ugyanis, hogy a jelenség milyen hosszan kíséri el az érintettet a COVID-19-ből való felépülés után. Leggyakrabban abban az esetben használják ezt a megnevezést, ha az érintettnél a betegségből való felépülést követően 3 hónappal később is jelen vannak még bizonyos panaszok (Yong, 2021).

Számos kutatásban kitérnek a COVID-19 neurológiai tüneteire; zavarodottságról, megváltozott mentális állapotról, például pszichózisról, vagy neurokognitív változásokról számolnak be (Delgado-Alonso és mtsai., 2022; Miners és mtsai., 2020). Ezek és egyéb visszamaradó tünetek, mint például a gyengeség és kimerültség, a COVID-19 perifériás és központi idegrendszerre kiterjedő hosszantartó hatásaira utal (Lamontagne és mtsai., 2021), a kognitív károsodás ugyanis nagymértékű előfordulást mutat még hónapokkal a betegség lefolyása után is (Becker és mtsai., 2021).

Kognitív problémák ugyan főként olyan betegeknél várhatóak, akik a betegség súlyossága miatt komolyabb kórházi kezelésre vagy lélegeztetési támogatásra szorultak (Hampshire és mtsai., 2021, Ferruci és mtsai., 2022), mégis elengedhetetlen, hogy átfogó képek kapjunk a COVID-19 hosszútávú általános idegrendszeri hatásairól.

Kognitív hatások

Ugyan nagyon kevés információval rendelkezünk a vírus kognitív működésekre gyakorolt káros hatásairól, a már megjelent eredmények arra engednek következtetni, hogy a COVID-19 fertőzés képes jelentőst kárt okozni a központi idegrendszeren belül, különösen a prefrontális lebenyt illetően, mely elsősorban a végrehajtó funkciókért felel (Ardila & Lahiri, 2020).

A végrehajtó funkciók olyan kognitív működések, melyek elengedhetetlenek mind a mentális, mind a fizikai egészség szempontjából, és nagymértékben hozzájárulnak az egészséges és adaptív kognitív, szociális és pszichológiai fejlődéshez. Így tehát kiemelten szükségesek a mindennapi megfelelő működéshez. A pszichológia jelenlegi állása szerint három fő funkció tartozik e konstruktumhoz; a gátló kontroll, mely gondolkodási, érzelmi és viselkedési szinten is komoly szerepet játszik, a munkamemória, mely olyan információk fejből tartásáért felel, amik későbbi feladatokkal való operálásban szükségesek, és a mentális flexibilitás, mely az első kettő funkciót együttesen használva különböző feladatok, nézőpontok közötti gyors váltásban segít minket. E három funkció gyakorlatilag folyamatosan összhangban, egymásra támaszkodva működik (Diamond, 2013).

Kórházi betegek körében végzett kutatások során a feldolgozási sebesség, a kategória-folyamatosság, a memória kódolása, felidézés károsodása volt a legjellemzőbb (Becker és mtsai., 2021). „Post-COVID” szindrómával küzdők körében többen panaszkodtak koncentrációs zavarra, alacsony energiaszintre, illetve arról számoltak be, hogy beszélgetés során gyakran nem jutottak eszükbe bizonyos szavak (Hampshire és mtsai., 2021).

Becker 2021-es nagy létszámú kutatásában, ahol a diagnózis és a tesztfelvételek között átlagosan 7.6 hónap telt el (2,7-es szórással), azt az eredményt kapta, hogy a legnagyobb mértékű alulműködés a feldolgozási sebességet, és a végrehajtó funkciókat mérő feladatoknál jelentkeztek. Utóbbit olyan eszközökkel mérte, mint a fordított számterjedelem teszt, ami a munkamemóriáról ad információt, illetve a Trail Making Test, melynek A és B része a feldolgozási sebességet és a mentális flexibilitást méri. A munkamemória esetében a 740 résztvevőnek a 10%-a, az általános végrehajtó funkciók esetében pedig a 15,9%-a teljesített alul. Becker kutatása tehát alátámasztotta azon korai feltételezéseket, melyek szerint a COVID-19 más vírusokhoz, mint például az influenzához hasonlóan, hosszabb távon rontja az átesettek végrehajtó funkcióit. Kutatása azonban – a koronavírus újszerűségét hangsúlyozva – nem ad választ arra, hogy ez a végrehajtó funkciókban jelentkező deficit tartósan fennmarad-e, illetve, hogy léteznek-e megelőző módszerek.

Affektív hatások

A kutatások ezek mellett arra is rámutattak, hogy a fertőzésnek affektív komponensű negatív hatásai is jelentkeznek a poszt-COVID szindróma időszaka alatt, és gyakran még azt követően is. A légúti fertőzések és testi tünetek ugyan idővel enyhülnek, majd teljesen megszűnnek, viszont a mentális egészségbeli panaszok, mint a depresszió és a szorongás miatt az érintetteknek gyakran szakszerű kezelésre van szükségük (Poletti és mtsai., 2022)

Favieri és munkatársainak 2022-es olasz mintán végzett kutatásában is egyértelmű negatív változást találtak az érintettek végrehajtó funkcióinak működésében. E kutatásban azonban az alulműködést nagy mértékben a romlott mentális állapottal hozták összefüggésbe. Kutatásukban 90-en vettek részt, akik ugyan nem kapták meg a COVID-19 diagnózist, de akadt köztük, akik közvetlen kapcsolatba kerültek olyannal, aki viszont igen – így tehát teljes mértékben nem tudták kizárni a korábbi megbetegedés fennállását. A résztvevőket két csoportba osztották a koronavírussal kapcsolatos poszttraumatikus stressz kérdőíven elért magas és alacsony értékek alapján, illetve egy depresszió, szorongás, érzékenység, fóbiás szorongás, és pszichotizmussal kapcsolatos tünetlistát (SCL-90) töltöttek ki. A végrehajtó funkciók mérésére a Stroop Tesztet, illetve a Go/No-go Tesztet használták. A két teszten ugyan szignifikáns különbséget nem találtak, de az eredmények alapján kijelenthető, hogy a rosszabb mentális állapotban lévők átlagosan rosszabb eredményeket értek el a végrehajtó funkciókat illetően. Limitációként azonban feltűntették az alacsony elemszámot, illetve kutatások online elérhetősége révén inkább a fiatalabb korcsoportot érték el, így tehát nem tudtak minden korosztályra érvényes általános megállapításokat tenni.

Tekintetbe véve, hogy a mentális egészségbeli problémák, mint például a szorongás és a depresszió, alátámasztottan nagy befolyással bírnak a kognitív képességekre, és nagy mértékben negatívan befolyásolják azokat, felmerül a kérdés, hogy milyen arányban tehető felelőssé a COVID-19 a végrehajtó funkciók romlásáért. A pandémia elkerülhetetlenül is egy megváltozott, szokatlan, elszigetelt életmódra kényszerítette a társadalmat, mellyel nehéz volt egészséges módon megbirkózni, így nagy számban alakult ki depresszió és szorongás egyébként mentálisan egészséges embereknél is (Hajek és mtsai., 2022).

Összességében véve tehát a témával kapcsolatban megjelent cikkek száma még mindig limitált, és azok módszertana is nagymértékű heterogenitást mutat (Bertuccelli és mtsai., 2022). A COVID-19 végrehajtó funkciókat érintő kognitív profiljának pontos meghatározása további kutatásokat igényel.

A további kutatások több szempontból is lényegesek; nem csak az új életmód, de a vírus ismeretlen hosszútávú következményei is szorongáskeltőek. Az utolsó ehhez hasonló pandémia óta a pszichológia és a neurológia tudománya is rengeteget fejlődött, és megbízható, pontos

következtetéseket tudunk levonni egy globális vírus affektív és kognitív hatásairól egy egész társadalomra nézve. Neuropszichológiai szempontból megközelítve elengedhetetlen a vírus központi idegrendszerre gyakorolt hosszútávú hatásainak a vizsgálata, melyre eddig nem fordítottunk nagy figyelmet. A fejfájás, a szaglás és ízlelés elvesztése, a stroke, a megváltozott vagy károsodott tudatállapotok mind mind indikátorai, hogy a COVID-19 közvetlenül támadja a központi idegrendszert is (Divani és mtsai., 2020). Ennek megelőzéséhez, illetve időbeni hatékony kezeléséhez nélkülözhetetlen, hogy jobban megismerjük a központi idegrendszer és a vírus kapcsolatát.

A betegség mielőbbi kiismerése és legyőzése szocioökonómiaiilag is elengedhetetlen. Rengetegen váltak munkaképtelenné a betegség hosszantartó hatásai miatt, sokan veszítették el munkájukat a vendéglátó, - szórakozóhelyek bezárása, kisvállalkozások összeomlása miatt.

Az első lépés ezen az úton kétségtelenül a neuropszichológia, hogy a vírust képesek legyünk szó szerint atomjaira lebontva megérteni.

A kutatás célja

Kutatásunkban magyar mintán igyekszünk választ találni arra, hogyan és milyen mértékben befolyásolja a COVID-19 a végrehajtó funkciók működését. Feltételezésünk szerint e több komponensű pszichológiai konstruktum a COVID-19 fertőzés hatására az érintetteknél alacsonyabb szintű kapacitást mutat, mint azoknál a személyeknél, akik nem estek át a víruson. Keresztmetszeti vizsgálatunkban ennek megfelelően COVID-19 fertőzésen átesett (a továbbiakban: COVID), valamint át nem esett (a továbbiakban: non-COVID) személyeket 3 neuropszichológiai teszt felhasználásával hasonlítottunk össze a végrehajtó funkciók mentén, figyelembe véve olyan komponenseket, mint az életkor és az iskolázottság.

Kutatásunkban szigorúan a vírus hatására voltunk kíváncsiak, így igyekeztünk kizárni olyan tényezőket, mint például a depresszió, illetve a szorongási szint, mivel ezek nagy mértékben befolyásolhatják eredményeinket.

MÓDSZER

Résztvevők

Kutatásunkban 56-an vettek részt, melynek 58,92%-a, vagyis 33-an voltak nők és 23-an férfiak. A résztvevőket hólabda módszerrel toboroztuk, majd két csoportra osztottuk őket; a célpopulációnkban 28-an voltak (16 nő, 12 férfi), akik a tesztet megelőzően egyszer sem fertőződtek meg a koronavírussal (önbevallás alapján és diagnózis hiányában), ők kerültek az általunk Non-COVID névvel ellátott csoportba, és ehhez illesztve 28-an kerültek (17 nő, 11 férfi) a COVID-19-en már átesettek, vagyis a COVID csoportba. Az átlagéletkor előbbi

esetében 52,07 volt, míg utóbbi esetében 52,04. Kutatásunkban csak 18 év felettiiek vettek részt. A COVID csoportban a betegség végétől a tesztfelvételig eltelt napok számának az átlaga 213,5 volt (179,75-ös szórással.). Az iskolában eltöltött évek számának átlaga sem különbözött egymástól nagy mértékben a két csoportnál; a Non-COVID csoportban 16 (SD: 3) év volt, míg a COVID csoportban 15,1 (SD: 2,8) év volt. Az adatok az 1. táblázatban részletezzük.

1. Táblázat

A két csoport általános információi

	<i>Csoport</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
kor	COVID	28	52.04	10.557
	non-COVID	28	52.07	11.062
iskolázottság (években)	COVID	28	15.107	2.819
	non-COVID	28	16	3.070
felépülés és tesztfelvétel között eltelt idő (napokban)	COVID	28	213.5	179.752
	non-COVID	28	-	-

A mintavétel olyan kizárási kritériumok mentén történt, mint a COVID-19 fertőzés előtti pszichiátriai vagy neurológiai kórkép, valamint súlyos vizuális, motoros vagy szenzoros károsodások. Kutatásunkban magyar mintának megfelelően csak magyar anyanyelvet beszélő magyar állampolgárok vehettek részt.

A résztvevőket elsősorban megkereséses módszerrel gyűjtöttük, toborzási, valamint adatfelvételi munkánkat pedig műhelymunkát végző alapszakos pszichológia hallgatók segítették.

Minél több befolyásoló faktor kizárásának érdekében nem csak végrehajtó funkciókat mérő eszközöket használtunk, hanem depresszió, illetve szorongási szint mérése alkalmas kérdőíveket is, melyek segítségével kizárhattuk, a nem megfelelő mentális egészség kognitív funkciókra gyakorolt hatásait.

Mérőeszközök

A) Patient Health Questionnaire-9

A depresszió szint mérése a Patient Health Questionnaire (PHQ-9) kérdőívet alkalmaztuk. A PHQ egy önkitöltő kérdőív az általános mentális egészségre vonatkozó kérdésekkel. Ez egy három oldalas kérdőív, melynek része a kilenc tételes PHQ-9 depresszió modul, amelyen a DSM-IV 9 kritériumának mindegyikét egy nullától (egyáltalán nem) háromig (majdnem minden nap) terjedő likert skálán lehet értékelni (Kroenke és mtsai., 2001). A kérdőív nem tartalmaz fordított tételeket, az elérhető maximális pontszám pedig 27.

A PHQ-9 önmagában ugyan nem elegendő diagnózis felállításához, ezt ugyanis egy klinikai szakember teheti csak meg, miután kizárta a depresszió fizikai okát, a gyászt, illetve korábbi mániás epizódok jelenlétét.

Amennyiben a kitöltőnél 5 vagy annál több tünet napi szinten két hétnél régebb óta jelen van, és azokból egy tünet a depressziós hangulat, nagy valószínűséggel feltételezhető a súlyos depresszió. Egyéb depressziós állapotra utal, ha kettő, három, vagy négy depressziós tünet áll fenn kettő hétnél régebb óta, és azokból egy a depressziós hangulat.

Kroenke és munkatársa kutatásának (2001) során, 580 résztvevős mintán megállapították, hogy olyan résztvevőknél, akik korábban a kérdőívet nem ismerték, de megkapták a szakember által felállított súlyos depresszió diagnózisát, átlagosan 17,1 pontot (6,1-es szórással) értek el a kérdőíven. Átlagosan 10,4 (SD: 5,4) pontot értek el azok, akik nem súlyos, de egyéb depressziós diagnózist kaptak, és 3,3 (SD: 3,8) pontot azok, akiknél nem volt jelen depressziós zavar.

Ennek mintájára határozták meg a következő határértékeket: 5-nél kevesebb pont esetén nem valószínűsíthető akármilyen depressziós zavar, 5 és 9 pont közé azok kerültek, akiknél feltételezhetően nem diagnosztizálható depressziós zavar, vagy legalább a küszöbérték alatt maradtak. 10-14 pont elérése a betegek széles spektrumát jelezte, míg 15 vagy annál több elérése esetén valószínűsíthető volt a súlyos depressziós zavara (Kroenke és mtsai., 2001).

B) Beck Anxiety Inventory

A Beck Anxiety Inventory egy szorongást mérő kérdőív, melyet Beck és munkatársai (1988) azért fejlesztettek ki, hogy létrehozzanak egy olyan mérőeszközt, mely csak és kizárólag a szorongás szintjét méri a kitöltőnél, anélkül, hogy az eredmények szorosan korrelálnának a depresszió mértékével, és konvergens érvényességgel bírjon. Több kutatásban kimutatták ugyanis, hogy a széles körben használt depressziót és szorongást mérő kérdőívek magas korrelációt mutatnak, ám nem teljesen tisztázott, hogy ez a kérdőívek hibájából ered, vagy abból, hogy a két zavar tüneteiben sok átfedés figyelhető meg. Így felmerül a kérdés, hogy lehet-e egyáltalán a két jelenséget külön mérni (Beck és mtsai., 1988; Dobson, 1985).

Beck és munkatársai azon az elven kezdték meg munkájukat, hogy a diszkriminációs validitás ellenőrzésének már a kérdőív összeállításának kezdetén is meg kell történnie, és nem csak a későbbi fázisokban, mint a legtöbb esetben (Zung, 1971). Ezáltal elérték, hogy a kérdőív tételeinél egyesével képesek voltak ellenőrizni a diszkriminációs validitást, vagyis azt, hogy a tételek valóban olyan jelenséget mérnek-e, amit egyik másik tétel sem, tehát nincs összefüggés egy vagy több mérés között (Beck és mtsai., 1988.)

Beck kutatásában 1 086-an vettek részt, akik vagy öndiagnózisuk szerint vagy szakember által felállított diagnózis szerint szenvednek szorongásos zavarral. Az elkészített kérdőív végső változata 21 tételes lett, magas belső konzisztenciával, illetve összehasonlítva más depresszió kérdőívvel, egy tételt kivéve, a korábbiakhoz képest nem mutatott annyira magas korrelációt.

Maga a kérdőív tehát 21 tételes, mely alapvetően a szorongás mértékének mérésére szolgál serdülők és felnőttek körében. A kérdések az általános szorongásos zavar tüneteire kérdeznak rá, mint például zsibbadás, izzadás meleg hiányában is, vagy félelem a legrosszabb bekövetkezésétől. A kérdésekre egy nullától (egyáltalán nem) háromig (nagyon) terjedő likert skálán lehet válaszolni, azt illetően, hogy a kitöltés napját beleértve, az elmúlt napokban jelentkeztek-e a kitöltőnél a tünetek. 0-7-ig minimális, 8-15-ig enyhe, 16-25-ig mérsékelt, 26-63 pontig pedig súlyos szorongási szint valószínűsíthető.

C) Frontal Assessment Battery

A végrehajtó funkciók mérésére három eszközt használtunk. Ebből az első és elengedhetetlen a Frontal Assessment Battery (FAB) (Aiello, 2022), vagyis magyar nevén a Frontális Lebeny Skála volt. A FAB világszerte az egyik legelterjedtebb mérőeszköz, ami általános szűrőtesztként a végrehajtó funkciók mérésére szolgál. Pszichometriai tulajdonságait, klinikai használhatóságát, és idegi korrelációit is széles körben vizsgálták (Aiello, 2022). A frontális lebeny működését – mely a végrehajtó funkciók központja is egyben – különösen nehéz klinikailag hozzáférhetővé tenni. Így tehát szükségesség vált egy, a gyakorlatban kiterjedt neuropszichológiai eszköz, mely a homloklebenyi folyamatok értékelését segíti (Dubois, Slachevsky, Litvan & Pillon, 2000).

Jelenlegi tudásunk szerint a fogalomalkotás, az absztrakt gondolkodás, a mentális rugalmasság, a motoros működések, a cselekvésvégrehajtás ellenőrzése, az interferenciával szembeni ellenállás, a gátló kontroll, és az önszabályozás azok a folyamatok, melyek szorosan a végrehajtó funkciókhoz tartoznak, és ezen műveletek ellátásáért felel a frontális lebeny – ezen működések mérésére volt tehát szükséges egy mérőeszköz megalkotása.

A FAB 6 alfeladatból áll, és Dubois (2000) részletes tanulmánya alapján kitöltése megközelítőleg 10 percet vesz igénybe. Az első feladat a konceptualizáció, vagyis összehasonlítás, mely azt vizsgálja, sérült-e a frontális lebeny absztrakt gondolkodásért felelős központja. Ezt a funkciót jelen esetben összehasonlítással végeztük, bizonyos szópárok esetén a résztvevőnek meg kellett állapítani a hasonlóságot.

Ezt követte a mentális flexibilitást mérő alteszt, a verbális fluencia vizsgálata. Ennél a feladatnál azáltal detektálható a homloklebeny elváltozása, hogy az érintett képtelen, vagy csak nagyon nehézkesen képes kognitív stratégiákat alkalmazni, mellyel megoldhatná a feladatot. Ebben a helyzetben ugyanis a résztvevő egy, a vizsgáló által kijelölt betűvel kell, hogy elmondjon egymás után annyi szót, amennyit csak tud 1 perc alatt, úgy, hogy közben ügyel rá, hogy a tulajdonneveket kihagyja, ne ismételje ugyanazokat a szavakat, és ugyanazon szavakat más formában ne mondjon. Ezzel a feladattal detektálható a csökkent beszédkészség és az alacsonyabb szóprodukció képessége.

A harmadik feladat a programozás, vagyis a motoros működés vizsgálatára szolgál. A feladatban a vizsgáló a résztvevővel szemben ülve bemutatja neki a Luria-féle ököl-él-tenyér kézmozdulatot egymás után háromszor. Ezután az instrukció szerint a vizsgáló és a résztvevő együtt egy időben csinálja végig háromszor, majd csak a résztvevő hatszor. Kevésbé súlyosan sérültek esetében általában megfigyelhető, hogy nem képesek a sorozatot helyes sorrendben végrehajtani, míg a súlyosan sérültek egyáltalán nem képesek a sorozatot megtanulni. Ők gyakran egyszerűsítik a feladatot, például egyes elemek kihagyásával, vagy ugyanannak a helytelen mozdulatsornak az ismétlésével.

A negyedik feladatban az interferenciára való szenzitivitás mérhető az ellentmondó instrukciókon keresztül. Frontális lebeny sérülése esetén a résztvevőnek ebben a feladatban komoly nehézségei jelentkezhetnek a szóbeli parancsok érzékszervi információkkal való szembenállásával. Ebben a feladatban a vizsgáló azt az utasítást adja a résztvevőnek, hogy tegyen mindig ellentétesen, mint ahogyan ő; ha a vizsgáló kétszer koppint a tolla végével, a résztvevő koppintson egyszer, ha pedig a vizsgáló egyszer, akkor a résztvevő kétszer. A résztvevőnek a parancsnak kellene eleget tennie, és tartózkodnia kell attól, hogy aszerint cselekedjen, amit lát vagy hall. Homloklebeny sérülés esetén a résztvevőnek többnyire nincs problémája a feladat megértésével, csak annak kivitelezésével, ezáltal gyakran nem a parancs szerint cselekszik, hanem a vizsgáló cselekvéseit követi le.

Ezt követi az inhibitoros kontroll feladat, amit gyakran Go/No-Go, vagy magyar nevén „csinálja – ne csinálja” feladatnak nevezünk. Ebben a feladatban a már korábban használt ingerekhez kell új parancsokat párosítani. Jelen esetben a toll egyszeri koppintásakor a résztvevőnek is egyszer kell koppintania, kétszeri koppintás alkalmával viszont meg kell állnia, hogy ő is koppintson. A végrehajtó funkciók sérült működésére utal, ha a résztvevő nem tudja kontrollálni reakcióját, és abban az esetben is koppint a tollával, amikor az instrukció alapján nem szabadott volna neki.

Az utolsó feladat a környezeti autonómiát vizsgálja, azon belül is a prehenzív viselkedést. Frontális lebeny sérülése esetén ugyanis az érintett és reakciói nagyon nagy mértékben függ a környezeti ingerektől. Szenzoros ingerekre például gyakran fordulnak elő olyan reakciók, melyeket normál esetben a frontális lebeny megfelelő működéssel megakadályozott volna. A feladat során a résztvevő azt az utasítást kapja, hogy tegye a kezét a térdére vagy az asztalra tenyereivel felfelé fordítva, melyre az vizsgáló ráhelyezi saját tenyereit anélkül, hogy bármit mondana. Ilyenkor a résztvevő reakcióit kell figyelni, gyakran előfordulhat ugyanis, hogy a résztvevő ráfog a vizsgáló kezeire pusztán azért, mert nem teljesen érti, mi a feladat. Ebben az esetben utasítani kell a résztvevőt, hogy ne fogja meg a vizsgáló kezét, azonban, ha ez ezt követően is –reflexszerűen– megtörténik, feltételezhető a prefrontális kéreg által a külső ingerek érzékszervekre gyakorolt hatása által kiváltott viselkedésminták aktiválásában általában gyakorolt gátlás hiánya (Dubois, Slachevsky, Litvan & Pillon, 2000).

A Frontal Assessment Battery teszten elérhető maximális pontszám a 18, feladatonként tehát 3, a mérőeszközön pedig részletes instrukciók találhatóak a pontozást illetően. Bizonyos kutatások azonban kimutatták, hogy a teszten elért teljesítményt befolyásolja az iskolázottsági szint – minél magasabb, általában annál jobb az eredmény –, illetve a kor – a kor előrehaladtával feltételezhetően romlanak a végrehajtó funkciók teljesítménybeli működései, bár ennek alátámasztásával kapcsolatban folyamatos kutatások folynak. (Aiello, 2022)

D) WAIS-IV

A következő mérőeszköz a Wechsler Adult Intelligence Scale negyedik kiadása volt, melynek a Fordított számterjedelem alfeladata a munkamemória mérésére szolgál. Európai pszichológusok és klinikusok körében ez az egyik legelterjedtebb és leghasználtabb mérőeszköz, melyek a végrehajtó funkciók ezen elemét mérik (Evers és mtsai., 2012). Első körben a résztvevőknek egyre növekvő számsorokat kell megismételniük a vizsgáló után ugyanabban a sorrendben. Ezt követően a feladat mérvadó része; a vizsgáló egyre növekvő számsorokat olvas fel a résztvevőnek, akinek azokat a számokat fordított sorrendben, tehát az utolsótól az elsőig kell megismételnie.

Az ugyanabban a sorrendben megismételt sorszámok alapvetően csak a próba feladatok voltak, ezek még nem a munkamemóriát mérték, inkább csak a figyelem és a rövidtávú memória működésének mértéket. Ezt követően a fordított számterjedelem teszt esetében már nem elegendő a rövidtávú memória használata; a résztvevőnek ugyanis egyszerre kell észben tartania a hallott számokat, és azokkal mentális műveleteket végezni, vagyis megfordítani a sorrendjüket.

A feladat alapvetően kettő számot tartalmazó számsorral kezdődik, melyet a résztvevőnek fordítva meg kell ismételni. Ezt kettő három számot tartalmazó számsor követi, majd kettő négy, és így növekednek a számsorok. A vizsgáló addig megy felfelé, amíg a résztvevő el nem ront két egymás követő számsort. A kiértékelés során a leghosszabb sikeresen elmondott sor számainak számát, illetve a teljes pontszámot veszik figyelembe (két soronként két pont jár.)

A fordított számterjedelem egyik limitációja azonban, hogy pusztán az auditív munkamemóriára épít, és a vizuális munkamemóriát nem méri (Egeland, 2015).

E) Trail Making Test

A Trail Making Test egy neuropszichológiai mérőeszköz, amit széles körben használnak neurológiai betegségek és neuropszichológiai károsodások detektálására. A mérőeszköz önmagában több kognitív funkcióról is adhat információt; ilyen a feldolgozási sebesség, a kódolás, a mentális flexibilitás és a vizuális-motoros képességek (Bowie & Harvey, 2006).

Egy korábbi verziójában a feladatnak a résztvevőnek össze kellett kötnie a papíron látható számokat szekvenciálisan 1-től 50-ig. A mai kifejlesztett verzióban ez ennél már kicsit bonyolultabb. A legelterjedtebb kiadás két részből áll, egy A és egy B részből. Az A verzióban a korábbi kiadáshoz hasonlóan a papíron látható számokat kell összekötni a résztvevőnek növekvő sorrendben, anélkül, hogy felemelné a tollat a papírról, miközben meghúzza a vonalakat. A számok 1-től 25-ig terjednek, a vizsgáló pedig stopperórával méri, hogy mennyi idő alatt teljesíti a feladatot a résztvevő.

A feladat B részében bekarikázott számokat és betűket kell szintén növekvő sorrendben egymás között váltogatva összehúzni, anélkül, hogy a résztvevő felemelné a tollat; tehát a következő sorrendben: 1-A-2-B-3-C. A vizsgáló ezt is stopperórával méri.

A számok és a betűk úgy vannak elhelyezve mindkét feladatrészben, hogy a vonalak, melyeket a résztvevő felemelés nélkül húz, nem keresztezik egymást. Általában 300 másodperc az az időkorlát, ami alatt a résztvevőnek teljesíteni kell a két feladatot, de ezt az időkorlátot sokszor függővé teszik az előzetesen végzett gyakorlófeladatok időtartamától is (Reitan & Wolfson, 1995).

A feladat A része általában a vizuális keresés és a motoros sebességképességet méri, míg a B része a magasabb szintű kognitív képességekről, és a számunkra érdekes mentális flexibilitásról ad információt (Crowe, 1998). A feladat végén a B és A rész különbsége által kapjuk meg az irányadó eredményt.

A TMT megbízhatósági faktora ugyan igen magas, mégis fontos megjegyezni, hogy nem képes befolyásoló tényezők nélkül mérni a mentális flexibilitást. Mint ahogy más kognitív tesztek esetében, úgy itt is megfigyelhető a minta, mely szerint a kor előrehaladtával a résztvevők átlagosan alacsonyabb eredményeket érnek el, illetve az iskolázottság és egyéb más szociodemográfiai adatok is fontos szerepet játszanak.

Eljárás

A kutatáshoz 18 éven felüli résztvevőket kerestünk, a két csoportba keresztmetszeti összehasonlítás érdekében demográfiailag hasonló paraméterekkel rendelkező személyek kerültek.

A résztvevők kaptak egy tájékoztató és beleegyező nyilatkozatot, melyben röviden tájékoztattuk őket a kutatás részleteiről és időtartamáról, hogy adataikat anonim módon fogjuk tárolni, illetve, hogy a vizsgálat közben van lehetőség szünet beiktatására, vagy akár annak teljes megszakítására. A résztvevők kaptak egy mellékletet is az adatkezeléssel kapcsolatos jogaiknak és jogorvoslati lehetőségeiknek részletes ismertetéséről.

Ezt követően először egy anamnézist vettünk fel, mely során különböző demográfiai adatokat gyűjtöttünk. Ezek között volt az életkor, nem, iskolázottsági szint és iskolában eltöltött évek száma, és feltettünk pár kérdést a koronavírussal kapcsolatban is. A COVID csoportban információt gyűjtöttünk az utolsó betegség időpontjáról, hogy a résztvevőnek volt-e szüksége lélegeztetési támogatásra, illetve, hogy vannak-e fennmaradó tünetei a betegség óta, és igen, mik azok. Ezt a részt a Non-COVID csoportban értelemszerűen kihagytuk, viszont mindkét csoportot megkérdeztük arról, beadatták-e a koronavírus elleni védőoltást. A csoportokban 2-2 résztvevő kivételével mindenki kapott oltást.

Ezt követték a neuropszichológiai tesztek. Első körben a munkamemóriát vizsgáló fordított számterjedelem tesztet használtuk, majd a mentális flexibilitást mérő Trail Making Testet, végül pedig az általános szűrőtesztként funkcionáló Frontális Lebeny Skálát. A neuropszichológiai tesztek kitöltése után, a résztvevők önállóan kitöltötték a depresszió és a szorongás szintjét mérő kérdőíveket is.

A statisztikai elemzéseket az SPSS 28.0.0.0 verziójával végeztük.

Az anamnézisben felvett független változók átlagaink kiszámítása után a függő változók normál eloszlását ellenőriztük. A kis elemszámra való tekintettel ezzel úgy számoltunk, hogy a legtöbb esetben sérülni fog, és ez be is következett. A PHQ-9, vagyis a depresszió kérdőív kivételével egyik esetben sem teljesült a normál eloszlás, így a két csoport közötti különbségek szignifikanciájának analizálására a nemparametrikus Mann Whitney U tesztet alkalmaztuk, míg PHQ-9 esetében független mintás T-tesztet használtunk.

EREDMÉNYEK

A depresszió és szorongás szintjét mérő kérdőívek eredményei alapján kizárhattuk a mentális zavarokat, mint befolyásoló faktorokat. A COVID csoportban ugyan hiányos volt a kitöltés, de a PHQ-9 esetében csupán 4-en, a BAI esetében pedig csak 3-an nem töltötték ki a teszteket, így ezek a hiányosságok valószínűleg nem befolyásolták nagy mértékben az eredményeinket.

A 2. táblázat alapján jól látható, hogy egyik csoport sem ért el olyan átlag pontszámot, mely alapján besorolhatnánk őket a súlyos depresszió vagy a súlyos szorongásos zavarral küzdők kategóriájába. A COVID csoport a depressziót mérő teszten átlagosan 6,96 (SD = 3,951) pontot ért el, ami meghatározott kategóriák alapján nem minősül diagnosztizálható kategóriának, 5 és 9 pont között ugyanis még hatérték alatt vannak. A csoport depresszió szintjét összevetettük a kontroll csoportéval – ezzel is próbáltuk biztosítani, hogy a fő független változónk a COVID-19 fertőzés legyen –, és ebben a csoportban sem találtunk magas eredményeket. A kontroll csoport a maga 6,79-es átlagával (SD = 5,065) szintén nem esik a súlyos depresszós zavar kategóriájába. A két csoport között szignifikáns különbséget nem találtunk ($p = 0.231$) A szorongást illetően hasonló a helyzet, a COVID csoport az átlagosan elért 9,8 (SD = 9.941) pontjával ugyanis a 9-től 15 pontig terjedő enyhe kategóriájába kerül. A kontrollcsoport itt is alacsonyabb pontszámot ért el ($M = 7,25$; $S = 6,322$), de szignifikáns különbség itt sem található, és mindkét csoport ugyanazon kategóriába esik.

2. Táblázat

Depressziós és szorongási szint mérésének eredményei szórással együtt

	<i>csoport</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>P</i>
PHQ-9 összpontszám	COVID	24	6.96	3.951	,231
	Non-COVID	28	6.79	5.065	
BAI összpontszám	COVID	25	9.80	9.941	.528
	Non-COVID	28	7.25	6.322	

A 3. táblázatban láthatóak a különböző neuropszichológiai mérőeszközök eredményei. A pontszámok ebben a táblázatban már igencsak meglepőek; a Frontal Assessment Battery kivételével mindegyik végrehajtó funkciót mérő eszköz esetében a COVID csoport teljesített jobban.

A mentális flexibilitást mérő Trail Making Test esetében feltüntettük a B részfeladat eredményeit, illetve a B feladatrészen összekötés közben ejtett hibákat (pl. a számok és betűk

rossz sorrendben való összekötése), és az eredmények alapján átlagosan minden esetben a betegségén átesettek teljesítettek jobban.

A B feladatrészen a COVID csoport által átlagosan elért 61,16 másodperc (SD = 22,33) 4 teljes másodperccel gyorsabb volt, mint a non-COVID csoport által átlagosan elért 65,17 másodperc (SD = 32,51). Hibák számában egyik csoport sem haladta meg átlagosan az 1-et (COVID: 0,61; SD = 1,59; non-COVID: 0,82; SD = 1,63), de átlagosan a non-COVID csoportnál figyelhető meg több hiba ($U = 340$, $p = 0,642$).

A munkamemóriát mérő fordított számterjedelem esetében is hasonló a helyzet, bár megfigyelhető, hogy a COVID csoportnak a 1,062-es értékével nagyobb a szórása, mint a non-COVID csoportnak. Mindkét csoport átlagosan az 5 elemszám hosszúságú számsorig jutott, de míg a kontroll csoport esetében ez átlagosan 5,04 volt (SD = 0,92), addig a COVID csoport esetében 5,36. Szignifikáns különbség itt sem volt detektálható ($p = 0,167$).

3. Táblázat

Végrehajtó funkciók mérésének eredményei szórással együtt

	Csoport	N	M	SD	p
fordított számterjedelem	COVID	28	5.36	1.062	.167
	non-COVID	28	5.04	.922	
TMT B idő (mp)	COVID	28	61.1686	22.3309	.987
	non-COVID	28	65.1786	32.5155	
TMT B idő – A idő különbség	COVID	28	33.953	19.2270	.706
	non-COVID	28	36.107	29.5639	
TMT B hibák	COVID	28	0.61	1.595	.642
	non-COVID	28	0.82	1.634	
FAB összpontszám	COVID	28	17.18	1.278	.246
	non-COVID	28	17.39	1.227	

A Frontal Assessment Battery esetén a 3. táblázatban láthatjuk, hogy az átlagosan elért maximális pontszámokat illetően a kontrollcsoport teljesített jobban 17,39 ponttal (SD = 1,22), míg a COVID csoport kevés különbséggel átlagosan 17,18 pontot (SD = 1,27) ért el. Az átlagokat kerekítve tehát mindkét csoport 17 pont körül mozgott (a maximális 18-ból), és nincs köztük szignifikáns különbség ($p = 0,246$).

A 4. táblázatban részleteztük a részfeladatokon elért átlagos eredményeket. A COVID csoport a konceptualizáció ($M = 2,93$; $SD = 0,262$), a programozás ($M = 2,89$; $SD = 0,315$) és az interferenciára való szenzitivitás ($M = 2,93$; $SD = 0,262$) feladatokban teljesített jobban, míg a kontroll csoport a mentális flexibilitás ($M = 2,93$; $SD = 0,262$), az inhibitoros kontroll ($M = 2,93$; $SD = 0,262$) és a környezeti autonómia ($M = 3,00$; $SD = 0$) esetében, ez utóbbiban szignifikánsan ($p = 0,04$).

4. Táblázat

FAB alskálák mérésének eredményei szórással együtt

	<i>Csoport</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i>
Összehasonlítás (konceptualizáció)	COVID	28	2.93	.262	.642
	non-COVID	28	2.89	.315	
Verbális fluencia (mentális flexibilitás)	COVID	28	2.86	.356	.392
	non-COVID	28	2.93	.262	
Motoros működés (programozás)	COVID	28	2.89	.315	.627
	non-COVID	28	2.79	.568	
„Ellentmondó” instrukciók (interferenciára való szenzitivitás)	COVID	28	2.93	.262	.971
	non-COVID	28	2.86	.591	
„Csinálja – Ne csinálja” (inhibitoros kontroll)	COVID	28	2.79	.686	.596
	non-COVID	28	2.93	.262	
Prehenzív viselkedés (környezeti autonómia)	COVID	28	2.79	.568	.040
	non-COVID	28	3.00	.000	

DISZKUSSZIÓ

Mind a szorongás, mind a depresszió kérdőív átlagpontszáma a COVID csoportnál – mint, ahogy az várható volt – magasabb volt, mint a non-COVID csoport esetében, de meglepő módon egyik esetben sem beszélhetünk szignifikáns különbségről. Tekintve, hogy egyik eredmény sem esik olyan kategóriába, mely indikálhatná a szorongás és depresszió negatív hatását a végrehajtó funkciókra, kizárhatjuk a mentális zavarokat a befolyásoló faktorok közül. A szórásban látható értékekre való tekintettel persze nem zárhatjuk ki az egyéneknél előforduló magasabb, súlyosabb kategóriába eső értékeket.

Szignifikáns eredményeket a legtöbb neuropszichológiai esetben nem találtunk, a prehenzív viselkedés kivételével, és megfigyelhető, hogy az eredmények átlagértékei a két csoportban kifejezetten közel vannak egymáshoz.

A TMT B feladat által mért mentális flexibilitás esetében található 4 másodperc különbség ugyan nem volt szignifikáns, de mindenképpen érdekes információval szolgál a kutatásunk folytatását illetően.

A többi feladat, illetve a Frontális Lebenyskála alfeladatai alapján megfigyelhető, hogy az átlagosan elért eredmények és azok szórásai között is alig detektálható különbség.

Az egyetlen feladat, ahol azonban szignifikáns eltérést ($p = 0,04$) találtunk, az a FAB környezeti autonómia alfeladata volt, tehát az a feladat, ahol a résztvevőnek az instrukcióra utasítására nem szabadott volna megérintenie a vizsgáló kezét. Itt a kontroll csoport átlagosan elért eredménye a maximális 3 pont volt, míg a COVID csoportban ez csak 2,79 volt ($SD = 0,568$).

További kérdéseket vet fel az is, hogy a FAB verbális fluencia alfeladatában a kontrollcsoport teljesített jobban, míg a Trail Making Test esetében a COVID csoport, tekintettel arra, hogy mindkét feladat a mentális flexibilitást hivatott mérni. Ugyanakkor míg a verbális fluencia inkább beszédkésztségre és a szóalkotásra helyezi a hangsúlyt, addig a Trail Making Test a vizuális-motoros képességekre. Felmerül tehát a kérdés, hogy van-e különbség a COVID-19 két funkcióra gyakorolt hatásában, illetve, hogy ezen funkcióknak a károsodása az élet mely területein, milyen mértékben képes befolyásolni az érintetteket.

KONKLÚZIÓ

Eredményeink jelenlegi formájukban azt tükrözik, hogy magyar mintán megfigyelve a COVID-19 hosszútávon a környezeti autonómiára van szignifikáns hatással. Kutatásunk eredményei mindenképp meglepőek a korábbi szakirodalmak fényében, és két csoportunk homogenitását tekintve, ugyanis nem jelentkeztek olyan mértékű kognitív funkciókat érintő neuropszichológiai károsodások, mint a nemzetközi szakirodalomban. Ezt akár a különböző variánsok jelenléte is okozhatja, melyre jelen kutatásban nem tértünk ki, de a későbbiekben vizsgálni tervezzük ezt is.

Eredményeink ugyan ellentmondóak, de fontos kiemelni, hogy szignifikáns különbség hiánya ellenére nem jelenthetjük ki, hogy a koronavírusnak nincs negatív hatása a központi idegrendszerre. Kutatásunk 3 mérőeszközzel és 56-os elemszámmal ugyanis jelentős limitációkba ütközik.

Alacsony elemszámunkra való tekintettel tehát nem tehetünk általánosan érvényes kijelentést a magyarországi mintára nézve; ahhoz, hogy kutatásunk valóban reprezentatív legyen, a jövőben tervezzük, hogy mindkét csoportot 100-as elemszámra bővítjük.

A későbbiekben tervezzük beépíteni az adatok analizálása során a fennmaradó tünetek, a betegség és a tesztfelvétel között eltelt idő, illetve az oltásdózisok számával kapcsolatban felvett információkat is. Egészséges résztvevőink – vagyis a kontrollcsoport – esetében is tervezünk longitudinális kutatást folytatni azokkal a résztvevőkkel, akik a tesztfelvétel óta átestek a koronavíruson. Velük ismételten felvennénk a baseline teszteket, majd utánkövetéssel 3, majd 5 hónap múlva megismételnénk a feladatokat.

Limitációként fontos még megemlíteni, hogy jelen kutatásból nem tudunk olyan befolyásoló faktorokat kizárni, mint a résztvevők tesztfelvétel napi ébersége, illetve fáradtsága vagy koncentrációs képessége.

Hiányosságaink ellenére azonban ez a kutatás jó kiinduló pont lehet a későbbi vizsgálatokra nézve; egy longitudinális kutatás már folyamatban van azokkal a résztvevőkkel, akiknek ebben a tanulmányban felvettük az adataikat a COVID csoportba, így hosszabb távon is követni tudjuk majd a végrehajtó funkciók változásait, és átfogóbb képet kaphatunk a COVID-19 és a központi idegrendszer hosszantartó kapcsolatáról.

IRODALOMJEGYZÉK

- Aiello, E. N., Esposito, A., Gramegna, C., Gazzaniga, V., Zago, S., Difonzo, T., ... & Bolognini, N. (2022). The Frontal Assessment Battery (FAB) and its sub-scales: validation and updated normative data in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 43(2), 979-984. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05392-y>
- Amodio, P., Wenin, H., Del Piccolo, F., Mapelli, D., Montagnese, S., Pellegrini, A., ... & Umiltà, C. (2002). Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging clinical and experimental research*, 14(2), 117-131. <https://doi.org/10.1007/BF03324425>
- Ardila, A., & Lahiri, D. (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(5), 1377. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.032>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Becker, J. H., Lin, J. J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., & Wisnivesky, J. P. (2021). Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA network open*, 4(10), e2130645-e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*, 1(5), 2277-2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of clinical psychology*, 54(5), 585-591. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4679\(199808\)54:5<585::AID-JCLP4>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4679(199808)54:5<585::AID-JCLP4>3.0.CO;2-K)
- Delgado-Alonso, C., Valles-Salgado, M., Delgado-Álvarez, A., Yus, M., Gómez-Ruiz, N., Jorquera, M., ... & Matías-Guiu, J. A. (2022). Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *Journal of Psychiatric Research*, 150, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.033>

- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Divani, A. A., Andalib, S., Biller, J., Di Napoli, M., Moghimi, N., Rubinos, C. A., ... & Azarpazhooh, M. R. (2020). Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Current neurology and neuroscience reports*, 20(12), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01079-7>
- Dobson, K. S. (1985). The relationship between anxiety and depression. *Clinical Psychology Review*, 5(4), 307-324. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(85\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0272-7358(85)90010-8)
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. F. A. B. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>
- Egeland, J. (2015). Measuring working memory with Digit Span and the Letter-Number Sequencing subtests from the WAIS-IV: too low manipulation load and risk for underestimating modality effects. *Applied Neuropsychology: Adult*, 22(6), 445-451. <https://doi.org/10.1080/23279095.2014.992069>
- Evers, A., Muñiz, J., Bartram, D., Boben, D., Egeland, J., Fernández-Hermida, J. R., ... & Urbánek, T. (2012). Testing practices in the 21st century: Developments and European psychologists' opinions. *European Psychologist*, 17(4), 300. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000102>
- Favieri, F., Forte, G., Agostini, F., Giovannoli, J., Di Pace, E., Langher, V., ... & Casagrande, M. (2022). The cognitive consequences of the COVID-19 pandemic on members of the general population in Italy: A preliminary study on executive inhibition. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 170. <https://doi.org/10.3390/jcm11010170>
- Ferrucci, R., Dini, M., Rosci, C., Capozza, A., Groppo, E., Reitano, M. R., ... & Priori, A. (2022). One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.15324>
- Hajek, A., Sabat, I., Neumann-Böhme, S., Schreyögg, J., Barros, P. P., Stargardt, T., & König, H. H. (2022). Prevalence and determinants of probable depression and anxiety during the COVID-19 pandemic in seven countries: Longitudinal evidence from the European COvid Survey (ECOS). *Journal of affective disorders*, 299, 517-524. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.029>

- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., ... & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, 39, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 92(7), 719-725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16(9), 606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Lamontagne, S. J., Winters, M. F., Pizzagalli, D. A., & Olmstead, M. C. (2021). Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 17, 100347. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100347>
- Miners, S., Kehoe, P. G., & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>
- Poletti, S., Palladini, M., Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Furlan, R., Ciceri, F., ... & Benedetti, F. (2022). Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(5), 773-782. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01346-9>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1995). Category Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 50-56. <https://doi.org/10.1080/13854049508402057>
- Ye, Q., Wang, B., Zhang, T., Xu, J., & Shang, S. (2020). The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 319(2), G245-G252. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2020>
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*, 53(10), 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Zung, W. W. K. (1971). A Rating Instrument For Anxiety Disorders. *Psychosomatics*, 12(6), 371-379. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(71\)71479-0](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(71)71479-0)