2020

Neurologie pro praxi

G

www.solen.cz | www.neurologiepropraxi.cz | ISBN 978-80-7471-323-1 | Suppl. G | Ročník 20 | 2020

SUPPLEMENTUM

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE KORONAVIROVÉ INFEKCE SARS-COV-2 (COVID-19)

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

MERCK

Welcome to MAVENCLAD®

Přetrvávající vysoká účinnost

Pouze 20 dní perorální léčby přípravkem MAVENCLAD® v prvních 2 letech umožňuje zvládnout onemocnění po dobu 4 let[1–4]*

Inovativní mechanizmus účinku

MAVENCLAD® je selektivní imunorekonstituční terapie (SIRT) s minimálním dopadem na vrozenou imunitu[1,5–10]

Dobře charakterizovaný profil bezpečnosti a snášenlivosti

Více než 12 let klinických zkušeností v léčbě roztroušené sklerózy[2,8,11–15]

Minimum kontrolních návštěv

MAVENCLAD® nevyžaduje náročné sledování pacienta[1,16–19]

Inovativní a snadná† léčba pro pacienty s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou

MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE*

Reference: 1. MAVENCLAD® SmPC, 2020. **2.** Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010;362:416–426. **3.** Giovannoni G et al. EAN 2017; [P0542]. **4.** Giovannoni G et al. Mult Scler J DOI: 10.1177/1352458517727603. **5.** Muraro PA et al. J Clin Invest 2014; 124:1168–1172. **6.** Williams T et al. BioDrugs 2013; 27:181–189. **7.** Baker D et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4:e360. **8.** Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362: 416–426 (supplementary information). **9.** Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2009; [P359]. **10.** Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2010; [P442]. **11.** Cook S et al. Mult Scler 2011; 17:578–593. **12.** Soelberg-Sorensen P et al. EAN 2017; [P0544]. **13.** Leist TP et al. Lancet Neurol 2014; 13:257–267. **14.** Freedman M et al. AAN 2016; [P3456]. **15.** Cook S et al. EAN 2017; [P0543]. **16.** Tecfidera SmPC, 2017. **17.** Gilenya SmPC, 2017. **18.** Lemtrada SmPC, 2016. **19.** Tysabri SmPC, 2017.

*Zvládnutí onemocnění odkazuje na 75,6% pacientů bez relapsu při absenci následné léčby během roku 3 a 4.[3]
†Maximálně 20 dní perorální léčby v prvních dvou letech.

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)
Název přípravku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labidní herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávaná jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba kladribinem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficience, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby kladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že kladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známa, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. **Velikost balení:** 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 01/2020. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
telefon: +420 272 084 211, www.merck.cz, www.medimerck.cz

CZ/CLA/0918/0024a

Neurologické komplikace koronavirové infekce SARS-CoV-2 (COVID-19)

Pavel Otruba[1], Jan Bardoň[1], Milan Kolář[2], Lenka Petroušová[3], Milan Raška[4], Richard Salzman[5], Tomáš Dorňák[1], Petr Hluštík[1], Pavel Hok[1], Lenka Hvizdošová[1], Michaela Kaiserová[1], Michal Král[1], Sandra Kurčová[1], Jan Mareš[1], Zuzana Mateášiková[5], Kateřina Menšíková[1], Martin Nevrlý[1], Petr Polidar[1], Matouš Rous[1], Zuzana Rous[1], Tereza Svrčinová[1], Daniel Šaňák[1], Tomáš Veverka[1], Miroslav Vaštík[1], Eva Čecháková[6], Petr Kaňovský[1]

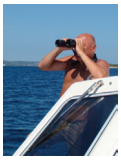
[1]Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
[2]Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
[3]Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
[4]Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
[5]Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
[6]Radiologická klinika Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

V právě probíhající celosvětové pandemii koronavirové infekce SARS-CoV-2, manifestující se v řadě případů onemocněním nazvaným COVID-19, je velmi zřetelně pozorován a popisován fakt, že toto onemocnění může způsobovat – ať už přímo či nepřímo – řadu nových neurologických komplikací; může také významně negativně ovlivňovat život pacientů s již diagnostikovaným neurologickým onemocněním. Některé následky jsou již popsány u větších skupin pacientů, jiné zatím pouze kazuisticky či multikazuisticky; další možné komplikace jsou spíše analogicky odvozovány od jiných obdobných onemocnění. V prezentovaném textu autoři shrnují dostupné a zcela aktuální poznatky o neurologické problematice infekce SARS-CoV-2. V úvodu práce jsou krátce shrnuta obecná východiska problematiky: biologické charakteristiky, epidemiologické charakteristiky nového typu koronaviru a jejich infektologické implikace a dále imunologická odpověď organismu na nový typ koronaviru. Následuje souhrn informací o možných komplikacích v jednotlivých neurologických subspecializacích, a to nejen ve smyslu neurologického postižení jako následku COVID-19, ale i ve smyslu celkového vlivu globální pandemie na pacienty s preexistujícím neurologickým onemocněním. V jednotlivých částech jsou shrnuty současné poznatky o COVID-19 s ohledem na demyelinizační onemocnění, cévní onemocnění mozku, onemocnění periferního nervstva, extrapyramidová onemocnění a záněty centrální nervové soustavy. Na závěr jsou shrnuty komplikace z pomezí neurologie, a to poruchy čichového a chuťového aparátu a možné komplikace z oblasti neuropsychiatrie.

Klíčová slova: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemie, neurologické komplikace.

Neurological complications of SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19)

In the setting of the current global pandemic of SARS-CoV-2 coronavirus infection, manifested in a number of cases by the COVID-19 disease, the fact that this disease may cause – both directly and indirectly – a number of novel neurological complications has been clearly observed and described; moreover, it can negatively affect the lives of patients with an already diagnosed neurological disease. Some sequelae have been described in larger groups of patients while others in the form of case reports only; further possible complications are instead derived analogically from other similar conditions. The present article summarizes available and up-to-date knowledge on the neurological issues due to the SARS-CoV-2 infection. The introduction briefly summarizes the general background of the topic: biological and epidemiological characteristics of the novel type of coronavirus and their infectology implications as well as the human immune response to the novel type of coronavirus. A summary follows of the information on possible complications in discrete neurology subspecialities, not only in terms of neurological involvement as a result of COVID-19,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN, petr.kanovsky@fnol.cz
Neurologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

but also in terms of the overall effect of the global pandemic on patients with a pre-existing neurological disease. The individual parts present the current knowledge on COVID-19 with respect to demyelinating diseases, cerebrovascular diseases, peripheral neuropathies, extrapyramidal disorders, and inflammatory diseases of the central nervous system. The conclusion section summarizes neurology-related complications, i.e. olfactory and gustatory dysfunctions, and possible neuropsychiatric complications.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, neurological complications.

Úvod

Předchozí epidemie akutních virových respiračních onemocnění (SARS v letech 2002–3 a MERS v letech 2013–2015) se České republiky dotkly pouze okrajově. SARS s epicentrem ve východní Asii se sice rozšířil do více než 30 zemí světa, ale v České republice jeho výskyt nebyl podle údajů WHO zaznamenán; výskyt MERS byl fakticky omezen pouze na státy Středního východu. Současná pandemie nového typu koronaviru, který byl pojmenován SARS-CoV-2, je skutečně globální; fakticky neexistuje země, které by se nedotkla, byť rozsah a dopady této pandemie jsou různé. V každém případě je však pro české lékaře první příležitostí k poznání biologických charakteristik a následků takového typu onemocnění. V české literatuře se již na konci jara objevily články, které informovaly zdravotnickou veřejnost o charakteristikách daného onemocnění (Trojánek, 2020; Widimský, 2020), a také články, které přinášely informace týkající se některých medicínských specializací (Calda, 2020; Ferda, 2020; Guha, 2020). Objevilo se také několik textů, které měly spíše medicínsko-ekonomické nebo sociálně-medicínské zaměření (Bartoš, 2020; Kouřil, 2020). Nicméně dosud neexistuje text, který by v češtině shrnoval potenciální komplikace pro nervový systém, které se mohou v souvislosti s daným onemocněním vyskytnout.

Biologické charakteristiky nového typu koronaviru

Virus SARS-CoV-2, původně označovaný jako 2019-nCoV, je řazen mezi koronaviry, což jsou RNA viry patřící do čeledi *Coronaviridae*. Jedná se o souhrnné označení pro viry, které způsobují onemocnění lidí i zvířat s různým stupněm závažnosti. Některé koronaviry cirkulují pouze mezi zvířaty, některé se vyskytují u člověka. Zvířecí koronaviry mohou za určitých okolností infikovat i člověka a stávají se tak přenosnými mezi lidmi. Jako původci běžných a většinou nekomplikovaných infekcí dýchacích cest jsou známy například koronaviry HCoV-229E, HCoV-OC43 a HCoV-NL63 (Burrell et al., 2016).

Název koronavirus je odvozen od typické morfologie obalu virionu (zralá virová částice), který má na svém povrchu glykoproteinové výběžky (peplomery) a připomíná v elektronovém mikroskopu sluneční koronu (odvozeno z latinského termínu corona). Tyto viry mohou způsobit běžné obtíže, především nachlazení, kašel, dýchací potíže a teploty, ale i závažné až smrtící choroby, jako již výše zmíněný SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) způsobený virem SARS-CoV (smrtnost 9,6 %) anebo MERS (Middle East Respiratory Syndrome), který je způsoben virem MERS-CoV (smrtnost 34,4 %) (Burrell et al., 2016; Ye et al., 2020). Původním zdrojem koronavirů jsou netopýři, z nichž dochází k přenosu na další zvířata, a to v případě SARS-CoV na cibetky a u MERS-CoV na velbloudy. Následně může dojít k přenosu na člověka s epidemickým šířením mezi lidmi (Ye et al., 2020).

SARS-CoV-2 patří mezi středně velké (60–140 nm) obalené viry, jejichž genom tvoří tzv. +ssRNA (Positive-sense single-stranded RNA), která po vstupu do buňky funguje jako mRNA a po navázání na ribozom se začne přepisovat. Při vstupu viru do buňky hraje důležitou roli povrchový S (*spike*) glykoprotein, který obsahuje doménu vážící se na receptor a další doménu, která po rozštěpení buněčnou proteázou umožní fúzi viru s buněčnou membránou a tedy proniknutí do nitra napadené buňky. Pravděpodobným původem SARS-CoV-2 je přirozená selekce u zvířecího hostitele s následným přenosem na člověka nebo přirozená selekce u lidí po přenosu ze zvířete (Andersen et al., 2020). Na základě sekvenční analýzy lze SARS-CoV-2 zařadit do stejné skupiny jako SARS-CoV, který byl poprvé identifikován v roce 2002 v čínské provincii Kuang-tung. Tuto skupinu lze označit jako SARSr-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020).

Virus SARS-CoV-2 se šíří primárně kapénkovou nákazou, tedy pomocí infikovaných kapének. Lidé se mohou nakazit vdechnutím nebo přenesením viru na sliznice v kapénce z kontaminovaných povrchů. Virus zůstává infekční na řadě povrchů, například v případě plastů déle než 72 hodin (Van Doremalen et al., 2020). Inkubační doba se pohybuje v rozmezí 1 až 14 dnů, obvyklá doba od nakažení do prvních příznaků je 5–6 dní.

Diagnostika je založena na přímém průkazu viru pomocí RT-PCR (reverzní transkripce a polymerázová řetězová reakce v reálném čase), která musí detekovat minimálně dvě specifické genové oblasti virové RNA. K detekci SARS-CoV-2, resp. onemocnění COVID-19, se používá výtěr z nosohltanu a/nebo orofaryngu. V případě COVID-19 pozitivních pacientů s pneumonií mohou být klinické vzorky z horních cest dýchacích negativní a je nutné testovat sputum nebo bronchoalveolární laváž. Nepřímý průkaz je založen na detekci protilátek. V tomto případě je však nutné myslet na tzv. diagnostické okno. Protilátky IgA a IgM lze detekovat nejdříve za 3 dny od nástupu klinických příznaků s mediánem 7–8 dní, protilátky IgG je možné zachytit za 2–3 týdny. Nepřítomnost protilátek po více než 3 týdnech od začátku klinických příznaků víceméně vylučuje možnost onemocnění COVID-19 (Zhang et al., 2020). Pro další mikrobiologickou diagnostiku jsou také k dispozici komerční testy k průkazu IgA, IgM a IgG protilátek na principu ELISA nebo imunochromatografie (tzv. rychlotesty, poskytující výsledky do 15 minut), tyto testy ale vykazují velkou variabilitu výsledků a pro plošnou diagnostiku se příliš nehodí.

Epidemiologické charakteristiky nového typu koronaviru a jejich infektologické implikace

První případy onemocnění, které bylo později nazváno COVID-19, byly oficiálně hlášeny z desetimiliónového města Wu-chan (Wuhan) v provincii Chu-pej (Hubei) v Číně dne 31. 12. 2019. Během několika týdnů došlo k celosvětovému rozšíření, které WHO již v únoru 2020 klasifikovala jako globální pandemii. K počátku srpna

2020 bylo celosvětově potvrzeno téměř 18 milionů onemocnění touto chorobou a 680 tisíc úmrtí, která byla označena za její důsledek (European Centre for Disease Prevention and Control 2020). V České republice byl první klinický případ potvrzen 1. 3. 2020, k 26. 10. 2020 bylo hlášeno téměř 270 tisíc případů. Hospitalizovaných pacientů bylo aktuálně k datu 26. 10. 2020 evidováno 5 612, vyléčených a propuštěných z hospitalizace bylo k témuž datu evidováno přes 8 300. Podíl počtu hospitalizovaných na celkovém počtu nemocných se poměrně dynamicky vyvíjel v čase, na začátku epidemie v březnu 2020 bylo hospitalizovaných 15 % všech nemocných, v květnu 11 %, v srpnu 2,41 % a k 25. 10. 2020 bylo hospitalizováno 3,56 % z celkového počtu nemocných. Ze všech hospitalizovaných bylo 10–30 % pacientů v těžkém stavu včetně těch, u nichž bylo třeba zahájení UPV eventuálně ECMO (MZČR, 2020). Údaje z ČR víceméně odrážejí celosvětový trend; průměrně 5–10 % pacientů nemocných SARS-CoV-2 vyžaduje hospitalizaci, 20 % z nich intenzivní péči a 75 % hospitalizovaných pacientů potřebuje kyslíkovou terapii (Wiersinga et al., 2020).

Klinické projevy onemocnění jsou variabilní od asymptomatického průběhu až po respirační selhání a septický šok. Ve studii v Číně mělo z 44 672 pacientů 81 % mírný průběh onemocnění, 14 % závažnější a 5 % kritický. Ve Velké Británii vyžadovalo z 20 tisíc hospitalizovaných 17 % intenzivní péči (Wiersinga et al., 2020; Ge et al., 2020). Nejčastější symptomy u hospitalizovaných pacientů zahrnovaly horečku (70–90 %), suchý kašel (60–86 %), dušnost (53–80 %), slabost (38 %), myalgie (15–44 %), zvracení a průjem (15–39 %), bolesti hlavy a poměrně nápadné poruchy čichu a chuti (3 %). Komplikacemi onemocnění mohou být myokarditida, kardiomyopatie, tromboembolické komplikace (10–25 %), postižení nervového systému, septický šok a respirační selhání. K hospitalizaci bylo většinou přistoupeno 7. den onemocnění, přičemž většinu hospitalizovaných tvořili muži (60 %). Přibližně 74–86 % pacientů (v závislosti na studii) bylo starších 50 let, 60–90 % pacientů trpělo manifestními komorbiditami (Wiersinga et al., 2020; Ge et al., 2020).

Smrtnost SARS-CoV-2 je zjevně závislá na věku pacienta a komorbiditách. Podle údajů z USA byla např. ve věkové skupině 5–17 let 0,3/1 000 onemocnění, a naopak u pacientů nad 85 let 304/1 000 onemocnění (Wiersinga et al., 2020). Ve velkých souborech pacientů se celková smrtnost pohybovala kolem 3 % (Ge et al., 2020). V případech, kdy je nutná intenzivní péče, dosahuje smrtnost až 40 % (Wiersinga et al., 2020). V ČR ze všech hospitalizovaných od 1. března 2020 k datu 26. 10. 2020 zemřelo 2 635 osob (MZČR, 2020).

Co se týče kontagiozity, primárně se virus mezi lidmi přenáší při úzkém kontaktu s infikovanou osobou, to je při mluvení, kašlání a kýchání, kdy dochází k šíření infekčních kapének do okolí. Přenos je možný také předměty, které byly čerstvě kontaminovány sekrety (viz výše). Virus se podařilo izolovat nejen ze vzorků odebraných z dolních cest dýchacích, ve stěrech z nosohltanu i hrdla, ale i v séru, krvi, výtěrech z konečníku, ve slinách, moči a ve stolici (SZÚ, 2020). K přenosu infekce od infikované osoby dochází 1–3 dny před nástupem onemocnění, uvedeným způsobem došlo k přenosu infekce u 48–62 % infikovaných osob (Wiersinga et al. 2020). Nakažlivost trvá po celou dobu symptomů, v případě asymptomatických nebo mírných průběhů 7–12 dnů, maximální doba je uváděna 14 dnů, některé zdroje ale udávají i kratší dobu (SZÚ 2020, European Centre for Disease Prevention and Control, 2020).

Virová nálož sice může být detekována na sliznicích až po dobu 6 týdnů, ale několik studií již prokázalo, že kultivace viru (tj. viabilita) je negativní 8 dnů od začátku symptomů (Wiersinga et al., 2020). Dle současných doporučení v ČR je pacient považován ze neinfekčního, pokud uplynulo 10 dnů od prvních příznaků onemocnění, přičemž minimálně 3 dny je pacient asymptomatický (MZČR 2020). Aktuálně udávaná inkubační doba nového koronaviru se odhaduje na 5–6 dnů, v rozmezí od 1 do 14 dnů. Z výsledků studií vyplývá, že u 97 % osob s infekcí COVID-19 se příznaky objeví do 11. dne (SZÚ, 2020; Wiersinga et al., 2020). Vnímavost k infekci je zřejmě všeobecná, podle současných informací je infekce u dětí stejně pravděpodobná jako u dospělých, ale s mírnějšími klinickými projevy. Případná imunita vůči SARS-CoV-2 je dosud velkou neznámou (SZÚ, 2020).

Cílená terapie ani vakcinace zatím není možná. Nadějné zprávy přicházejí z 3. fáze klinického zkoušení britsko-americké vakcíny, jejíž budoucí výrobce doufá v souhlas EMEA a FDA s rutinním klinickým použitím v průběhu února 2021.

Imunologická odpověď organismu na nový typ koronaviru

Přirozenou obranu lidského organismu proti infekci SARS-CoV-2 zajišťuje vrozená i antigen-specifická imunita. To jest interferony, přirození zabíječi (NK buňky), cytotoxické a pomocné T lymfocyty, fagocytující buňky, komplement a specifické protilátky, které jsou schopny neutralizovat virus; nicméně zapojení jednotlivých mechanismů není doposud dostatečně známo. Nejsou přesně popsány faktory, které koordinují 1) ***obrannou fázi hostitelské imunity***, která je schopna virovou infekci eliminovat v naprosté většině případů, 2) ***virem navozenou imunitní dysbalanci*** zahrnující potlačení tvorby interferonů typu I, aktivaci lektinové dráhy komplementu, navození stresu endoplazmatického retikula a apoptózu infikovaných buněk, produkci cytokinů a chemokinů, jako je IL-1β a IL-6 a 3) ***rozvoj imunopatologické reakce u těžkých případů SARS-CoV-2*** (10–20 % diagnostikovaných), která je spojena s těžkou lymfopenií a eosinopenií, pneumonií, poškozením plicní tkáně a cytokinovou bouří, která vede k rozvoji ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) a multiorgánovému selhání.

V souvislosti s nespecifickou imunitní obranou vyvstala otázka paměti vrozené imunity („trained immunity“), a to jak při obraně proti infekci COVID-19, tak i při rozvoji těžké formy SARS-CoV-2 (Ozdemir, Kucuksezer et Tamay 2020; Gursel et Gursel, 2020). Jedná se o epigenetické a metabolické reprogramování buněk vrozené imunity, které umožňuje kvalitativní a kvantitativní naladění imunitního systému bez vazby na rozlišení antigenu. Pozorování nižšího počtu komplikovaných COVID-19 infekcí u obyvatel některých zemích historicky plošně vakcinovaných BCG vakcínou možný význam „trained imunity“ podtrhuje. Naopak z pohledu rozvoje cytokinové bouře může „trained imunity“ podporovat zánětlivou reakci zvýšeným potenciálem buněk nespecifické imunity a produkovat prozánětlivé cytokiny IL-1β, IL-18 a další jako důsledek jejich stimulace molekulárními stimulačními motivy viru.

Antigen-specifická imunitní obrana proti koronavirové infekci je spojena s cytotoxickým působením Tc lymfocytů, které jsou schopny eliminovat infikované buňky, a s působením specifických protilátek, které mohou virus neutralizo-

vat, a navíc přispět k jeho fagocytóze a k likvidaci virové partikule komplementem, či k zabíjení virem infikovaných buněk. Význam slizničních protilátek, zejména sekrečního IgA, není zatím jasný. Na zvířecím modelu infekce virem MERS sekreční IgA protekci zajistilo (Kim, Kim et Chang, 2019). Rozvinutou COVID-19 infekci provází výrazná lymfopenie a vyčerpání cytotoxických T lymfocytů a NK buněk, spojené se zvýšenou expresí NKG2A molekuly (Zheng et al., 2020). Předpokládá se, že toto vyčerpání následuje po překotné aktivaci CD8 T lymfocytů v iniciálním stadiu infekce. V konvalescentní fázi infekce nadprodukce NKG2A ustupuje a dochází k normalizaci funkce i počtu obou buněčných populací.

Vývoj sérových koncentrací virus-specifických protilátek se zřejmě odehrává dle standardního scénáře: iniciální nárůst IgM následovaný tvorbou IgA a IgG izotypů v období 5–20 dnů po manifestaci prvních symptomů infekce. Typickým antigenem rozlišovaným sérovými protilátkami je SARS-CoV-2 nukleokapsidový protein a doména virového proteinu „spike", vážící buněčný ACE2 receptor a označovaná RBD (Guo et al., 2020). V komerčně dostupných testech jsou však i jiné antigenní struktury, např. S1 doména spike proteinu nebo celý spike protein. Iniciální zvýšení specifického IgM následované IgA a IgG nebylo pozorováno ve všech studiích. Byla opakovaně pozorována i posloupnost opačná (IgG, IgA následováno IgM), což naznačuje možnou zkříženou reaktivitu s příbuznými koronaviry cirkulujícími běžně v populaci. Dosud ne zcela vysvětlená je vyšší koncentrace specifických sérových protilátek u jedinců s těžkým průběhem infekce COVID-19 oproti těm s průběhem lehčím (Long et al., 2020). Možným vysvětlením je expozice imunitního systému vyšší dávce antigenu, snaha imunitního systému tvořit specifické protilátky, které však mají nízkou biologickou obrannou funkci atd.

Velmi závažnou komplikací infekce COVID-19 je velmi vysoká systémová zánětlivá reakce spojená s cytokinovou bouří, poklesem všech buněčných populací bílé krevní řady v periferní krvi s výjimkou neutrofilů. U B lymfocytů je pokles jen mírný. V souvislosti s poklesem celkové populace T lymfocytů byl některými autory popsán nárůst prozánětlivých Th17 (Xu et al., 2020). Určování subpopulací buněk bílé krevní řady je nyní studováno jako slibný biomarker prognózy infekce COVID-19 (Wang et al., 2020).

Na rozvoji těžké infekce a s ní spojené cytokinové bouře se zřejmě podílejí četné populace imunitních buněk včetně B a T lymfocytů, NK buněk, makrofágů, dendritických buněk, neutrofilů, monocytů ale i populace rezidentních tkáňových buněk, jako jsou epitelové a endotelové buňky. Výsledný stav je poté určen vzájemným působením prozánětlivých a protizánětlivých molekul. V souvislosti s těžkou infekcí COVID-19 byly popsány zvýšené hladiny prozánětlivých molekul IL-1β, IL-2, IL-7, IL-10, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1α, TNF-α a IFN-γ, což naznačuje Th1 dominanci imunitní reakce (Huang et al., 2005; Prompetchara, Ketloy et Palaga, 2020; Huang et al., 2020). Většina výše uvedených molekul a jimi regulovaných intracelulárních drah byla experimentálně nebo v klinických studiích zacílena pomocí malých inhibitorů, dostupných neutralizujících protilátek, imunosupresivních preparátů různé pokročilosti a bude v krátké době zřejmé, zda některý z testovaných postupů přinese kýžený terapeutický efekt.

V souvislosti s prevencí dalšího šíření nemoci SARS-CoV-2 je vynakládáno mimořádné úsilí v oblasti vývoje a následné výroby efektivní vakcíny. S tím souvisí několik otázek: které jsou protektivní epitopy na viru, jak jsou mutačně stabilní a zda jsou sdíleny mezi SARS-CoV-2 a jinými koronaviry. Poznání by mohlo přispět k návrhu vakcinačního schématu efektivně navozujícího dlouhodobou imunitu ve většinové populaci, a to nejen proti SARS-CoV-2 a jeho variantám, ale potenciálně i proti některým dalším onemocněním, způsobovaným příbuznými koronaviry. Srovnání T lymfocytů periferní krve jedinců nemocných SARS-CoV-2 a velmi příbuzným SARS-CoV umožnila identifikaci homologních epitopů. Nachází se na strukturním proteinu spike, nukleokapsidovém proteinu, membránovém a obálkovém proteinu (Grifoni et al., 2020; Peng et al., 2020). U jedinců po prodělaném SARS-CoV byly specifické T lymfocyty detekovatelné i po 11 letech (Ahmed, Quadeer et McKay, 2020), vykazují tedy velmi dobrou celulární paměť. Zkřížená reaktivita s antigeny koronaviru MERS byla zanedbatelná. Vývoj vakcíny se potýká s řadou otázek: jakou imunitní reakci by měla optimální vakcína navodit a jaká bude požadovaná míra protektivity, jaká je cílová populace, jak budou u prvních schválených vakcín stratifikováni příjemci vakcíny, jak vakcinace ovlivní budoucí vývoj infekce atd. Dle současných poznatků by měla vakcína navodit tvorbu protilátek neutralizujících vstup viru do cílových buněk i specifickou buněčnou imunitu schopnou zabít virem infikované buňky. Z epidemiologického pohledu je klíčové, aby vakcinace přispěla ke snížení míry infekčnosti neboli indexu nakažlivosti, jako hlavního kvantifikátoru šíření infekce.

Demyelinizační onemocnění

V rámci infekce koronavirem SARS-CoV-2 byla dosud popsána řada neurologických komplikací charakterem připomínající nozologické jednotky z okruhu zánětlivých onemocnění centrální nervové soustavy (CNS), podstatná část z nich jevila rysy demyelinizačního zánětu; potvrzené případy zánětlivých afekcí CNS tvoří asi 6 % z celkového počtu neurologických a psychiatrických komplikací (Varatharaj et al., 2020).

ADEM je klasicky definována jako syndrom akutní multifokální demyelinizace doprovázený fokálními neurologickými příznaky a encefalopatií (Pohl et al., 2016). Případy ADEM v souvislosti s COVID-19 by měly vzbuzovat zvýšenou pozornost pro svou relativně vysokou četnost oproti běžnému výskytu (Paterson et al., 2020): v sérii 12 případů zánětlivých neurologických komplikací COVID-19 z oblasti Velkého Londýna za období 5 týdnů na přelomu dubna a května 2020 celkem 9 pacientů splňovalo kritéria ADEM, 1 případ byl klasifikován jako izolovaná myelitida a jen 2 případy odpovídaly obrazu limbické nebo kmenové encefalitidy. U pacientů s ADEM byla pozorována diskrepance mezi výrazným nálezem na MR a relativně chudým likvorologickým nálezem. V uvedené sérii byly ve čtyřech případech nálezy na MR dokonce doprovázeny prokazatelnou hemoragickou transformací zánětlivých ložisek nebo mikrohemoragiemi, zatímco v likvoru nebyly u poloviny pacientů detekovány žádné odchylky. V mozkomíšním moku nebyly prokázány žádné specifické autoprotilátky ani přítomnost viru SARS-CoV-2. Terapeuticky byly podávány kortikoidy nebo intravenózní imunoglobuliny (IVIG), přičemž v jednom případě progredující mozkový edém vyžadoval dekompresní kraniektomii. Naprostá většina pacientů se upravila jen částečně, jeden pacient zemřel na následky nekrotizující encefalitidy a pouze jeden pacient se vyléčil „ad integrum" (Paterson et al., 2020).

Obecně lze u zánětlivých neurologických komplikací COVID-19 v ***MR zobrazení*** rozeznat

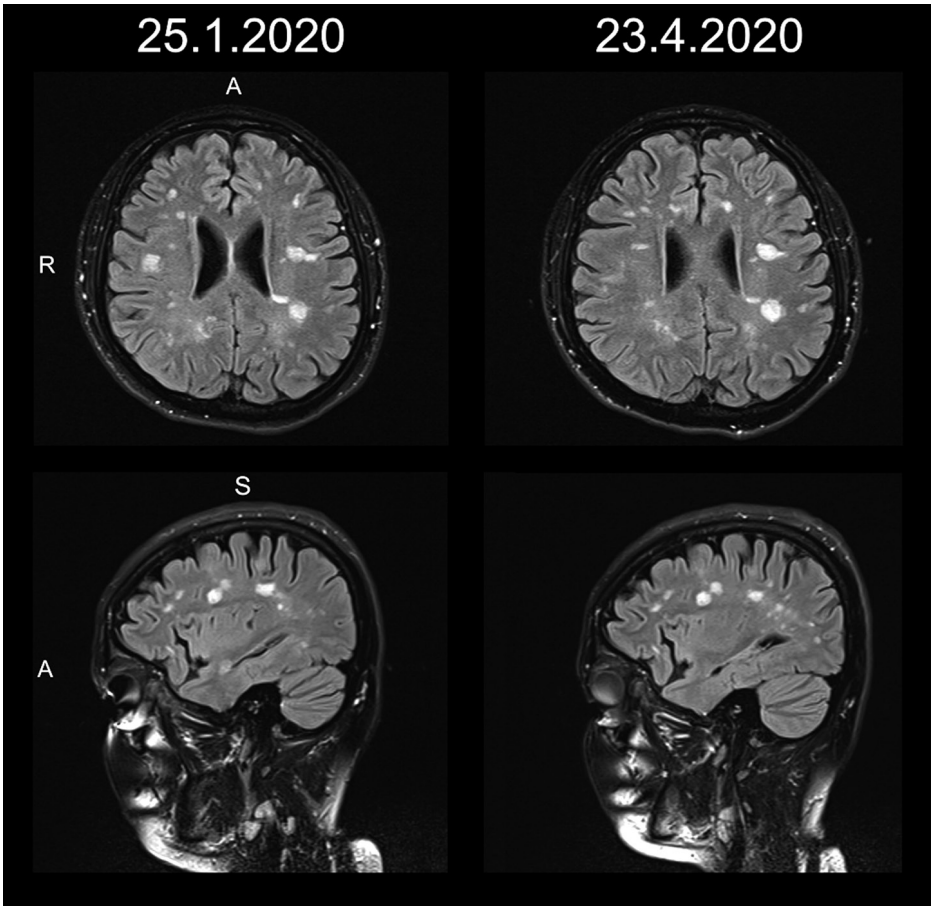
Zkrácená informace o přípravku Rebif® (interferonum beta-1a)

Název přípravku a složení: Rebif injekční roztok v předplněné injekční stříkačce obsahuje 22 µg (6 MIU) nebo 44 µg (12 MIU) interferonu beta-1a v jedné injekční stříkačce, Rebif 8,8 µg + Rebif 22 µg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, balení k zahájení léčby, obsahuje 8,8 µg (2,6 MIU) či 22 µg (6 MIU) v předplněné injekční stříkačce, Rebif 22 µg/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce obsahuje 66 µg (18 MIU) interferonum beta-1a v 1,5 ml roztoku, Rebif 44 µg/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce obsahuje 132 µg (36 MIU) interferonum beta-1a v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Rebif je určen k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou (RS). V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let. Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů. Rebif o síle 44 µg je také indikován k léčbě pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, bolest hlavy, chřipkový syndrom, reakce v místě vpichu, asymptomatické zvýšení transamináz. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 µg třikrát týdně. Nižší dávka 22 µg třikrát týdně se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku. Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacienta na první měsíc léčby. Podání je subkutánní. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na jakoukoli další složku přípravku, těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Pro používání doma můžete vyjmout Rebif z chladničky a uchovávat při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Rebif musí být poté vrácen do chladničky. **Velikost balení:** Na českém trhu je dostupný Rebif v balení po 12 předplněných stříkačkách a Rebif v balení po 4 zásobních vložkách. **Registrační čísla:** EU/1/98/063/003, 006, 008, 009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 07/2020. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel.: +420 272 084 211, www.merck.cz, www.medimerck.cz

RS – roztroušená skleróza; **RRS** – relabující roztroušená skleróza. **Reference:** 1. Rebif SmPC 07/2020

CZ-REB-00007

Obr. 1. *MR T2-vážené zobrazení mozku u 40leté pacientky, léčené pro rouztroušenou sklerózu, první příznaky onemocnění se manifestovaly ve věku 28 let, od 29 let byla léčena za pomoci DMD preparátů, 8 let pravidelná aplikace interferonu β, poslední 3 roky pravidelná léčba dimethylfumarátem; první vyšetření (levý sloupec) bylo provedeno v rámci rutinní kontroly v lednu 2020, druhé bylo provedeno v dubnu 2020, poté, co bylo ukončeno karanténní uzavření oblasti, kde pacientka žije, a kdy u ní bylo PCR testem prokázáno onemocnění COVID-19; onemocnění proběhlo prakticky bezpříznakově, zjevný vliv na průběh základního onemocnění nebyl patrný; na kontrolním MR zobrazení po prodělaném onemocnění COVID-19 je jen výraznější enhancement již předtím přítomných ložisek, není však patrno zvýšení jejich počtu nebo rozsahu, paradoxně je u některých patrna mírná regrese; nebylo třeba vysazení nebo změny efektivní terapie dimethylfumarátem; snímky z archivu Radiologické kliniky LF UP a FN Olomouc*



tři základní typy postižení: 1) abnormality signálu v mesiálních temporálních oblastech odpovídající encefalitidě, 2) multifokální hypersignální léze v bílé hmotě s nebo bez hemoragické transformace a postkontrastního sycení svědčící pro ADEM nebo 3) izolované mikrohemoragie, přičemž zejména poslední jmenované se jeví jako nepříznivý prognostický znak (Kremer et al., 2020). Histologické post mortem nálezy u pacientů s COVID-19 jsou pestrou směsicí vaskulárních a demyelinizačních změn s lymfocytárními nebo monocytárními infiltráty, četnými mikrohemoragiemi a lokálními nekrózami (Reichard et al., 2020; von Weyhern et al., 2020). Přestože jsou tyto nálezy částečně kompatibilní s patofyziologickým obrazem postinfekčního zánětu typu ADEM (Reichard et al., 2020), konkrétní děje vedoucí k těmto závažným změnám zůstávají nadále zahaleny tajemstvím stejně jako otázka, zda se na zánětlivém procesu přímo podílí také virová infekce v CNS (Paterson et al., 2020; Ellul et al., 2020).

Samostatnou kapitolou jsou komplikace infekce COVID-19 ***u pacientů již léčených pro demyelinizační onemocnění CNS***, zejména pak roztroušenou sklerózu (RS). Lze konstatovat, že autoimunitní onemocnění nepředstavují vyšší riziko v případě infekce koronavirem SARS-CoV-2, nicméně důkazy vycházejí ze zkušeností z poměrně malých kohort pacientů a z obecných poznatků o mechanismu účinku jednotlivých imunomodulačních (DMD) terapií (Mares et Hartung, 2020). Ve většině případů proběhne onemocnění COVID-19 pouze s mírnými příznaky. U těchto lehčích průběhů nákazy může docházet přechodně ke zhoršení příznaků RS, nicméně riziko relapsu či progrese onemocnění je zanedbatelné, jak dokazují i celkem vzácná kontrolní vyšetření pomocí MR, provedená u pacientů pozitivně testovaných na přítomnost infekce SARS-CoV-2 (Obr. 1). Významným faktorem ovlivňujícím průběh onemocnění je dlouhodobá a systematická modifikace imunitní odpovědi léky DMD, imunosupresivy či kortikosteroidy. Zastavení imunomodulační terapie se obecně nedoporučuje (MS Trust, 2020), v případně některých DMD je ovšem na místě opatrnost a konzultace s ošetřujícím neurologem; v souladu s tímto je také doporučení Neuroimunologické sekce České neurologické společnosti (Neuroimunologická sekce NS ČLS JEP 2020). Za bezpečné jsou považovány glatiramer acetát, interferon beta, teriflunomid, dimethylfumarát a intravenózní methylprednisolon v rámci léčby ataky. V případě interferonu beta se dokonce objevují důkazy, že tato léčba může působit proti infekci protektivně (Davoudi-Monfared et al., 2020). Jako na pacienty s lehce zvýšeným rizikem infekce se nahlíží na osoby léčené fingolimodem, natalizumabem, ocrelizumabem nebo rituximabem, nicméně s výjimkou ocrelizumabu a rituximabu se nedoporučuje terapii preventivně přerušovat nebo oddalovat pro riziko návratu aktivity onemocnění. V případě alemtuzumabu se doporučuje terapii v době epidemie odložit, jelikož je zde vyšší riziko akvizice virové infekce po dobu tří až šesti měsíců po zahájení léčby. Co se týče kladribinu, který zasahuje relativně málo T-lymfocyty, byl výskyt virových infekcí (kromě herpetických) po zahájení léčby srovnatelný s placebem, a odložení zahájení nebo podání léčebné dávky je na individuálním zvážení (Giovannoni et al., 2020). Chronické podávání kortikosteroidů se (z imunologického hlediska) obecně nedoporučuje, protože potlačuje imunitní systém a snižuje schopnost odolávat infekci.

Cévní onemocnění mozku

Během pandemie nemoci COVID-19 neurologové celosvětově oznamovali zjevný pokles počtu pacientů ***s akutní cévní mozkovou příhodou*** (CMP) aktivujících zdravotnickou záchrannou službu a snížení počtu hospitalizovaných pacientů s akutní CMP (Rudilosso et al., 2020). Důvody tohoto fenoménu nejsou dosud dostatečně objasněny; někteří předpokládají obavu pacientů z nákazy nemocí COVID-19 během hospitalizace nebo sociální izolaci pacientů v důsledku pandemie a omezenou

Tab. 1. *Potenciální přímé nebo nepřímé nervosvalové komplikace onemocnění COVID-19, převzato a upraveno dle Guidon a Amato (Guidon et Amato, 2020)*

1. Riziko nervosvalového onemocnění způsobeného COVID-19	Syndrom Guillain-Barré, myositida, polyneuropatie či myopatie kriticky nemocných
2. Riziko exacerbace nervosvalového onemocnění či demaskování prozatím nerozpoznaného nervosvalového onemocnění	Autoimunitní onemocnění (CIDP, MADSAM, MMN, MG, LEMS, myositida), degenerativní onemocnění (ALS, SMA, hereditární neuropatie, svalové dystrofie, kongenitální, mitochondriální či metabolické myopatie)
3. Riziko imunosupresivní/imunomodulační terapie autoimunitních nervosvalových onemocnění	Zvýšené riziko nákazy COVID-19, zvýšené riziko těžšího průběhu COVID-19, zvýšené riziko koinfekce pacienta s COVID-19, riziko snížené účinnosti vakcinace
4. Rizika léčby COVID-19	
5. Rizika vakcinace	Zánětlivé neuropatie

ALS – amyotrofická laterální skleróza; CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie; LEMS – Lambert-Eatonův myastenický syndrom; MADSAM – multifokální získaná demyelinizační senzitivní a motorická neuropatie; MG – myasthenia gravis; MMN – multifokální motorická neuropatie; SMA – spinální muskulární atrofie

možnost aktivace záchranné služby příbuznými apod. (Hoyer et al., 2020; Kerleroux et al., 2020). Současně došlo v řadě center ke snížení počtu provedených intravenózních trombolýz a endovaskulárních terapií v případě ischemické CMP (Kerleroux et al., 2020) s prodloužením intervalů „door-to-needle" v případě intravenózní trombolýzy a „door-to-groin puncture" v případě endovaskulární terapie (Hoyer et al., 2020). Jiné práce naopak ukazují, že i přes pokles počtu pacientů přijímaných do nemocnice s akutní CMP nedošlo ke zpoždění zahájení specifické terapie (Rudilosso et al., 2020). Aktuálně probíhá také celá řada studií, které zkoumají ekonomické a zdravotně-sociální důsledky neléčených nebo pozdě léčených pacientů s ischemickou CMP.

Výsledky dosud provedených studií naznačují zvýšené riziko CMP u pacientů hospitalizovaných pro nemoc COVID-19 (Klok et al., 2020). Z 214 pacientů hospitalizovaných pro nemoc COVID-19 ve Wuhanu 3 % utrpělo CMP (Mao et al., 2020). V souboru 3 556 pacientů hospitalizovaných v New Yorku pro nemoc COVID-19 se CMP vyskytla v 0,9 % (Yaghi et al., 2020). V recentní práci Merklera et al. byla CMP diagnostikována u 1,6 % pacientů s COVID-19 (Merkler et al., 2020). Ve většině případů se jednalo o ischemické CMP, přičemž nebylo zatím jednoznačně prokázáno, zda infekce SARS-CoV-2 specificky zvyšuje incidenci ischemické CMP. Není zatím jasné, zda infekce ovlivňuje koagulační kaskádu, způsobuje zánět stěny tepny (arteriitidu) nebo zda se jedná o endoteliální dysfunkci (Becker, 2020). SARS-CoV-2 může „down-regulovat" angiotensin konvertující enzym 2 (ACE2) a následně nadměrně aktivovat osu klasického systému renin-angiotensin (RAS) a snížit aktivaci alternativní RAS dráhy v mozku. Následná nerovnováha při vazodilataci, neuroinflamaci, oxidačním stresu a trombotické odpovědi může přispět k patofyziologii cévní mozkové příhody během infekce SARS-CoV-2 (Divani et al., 2020). Rizikové faktory horšího průběhu nemoci COVID-19 se významně překrývají s tradičními vaskulárními rizikovými faktory CMP: věk, arteriální hypertenze, elevace CRP, diabetes mellitus, obezita (Li et al., 2020). V New Yorku byla pozorována zvýšená incidence iktu v důsledku uzávěru velkých tepen u mladých pacientů bez vaskulárních rizikových faktorů (Oxley et al., 2020). Částečně lze tento jev vysvětlit i tím, že u pacientů postižených COVID-19 jsou častěji pozorovány komplikace a stavy, které zvyšují riziko vzniku ischemického iktu: akutní srdeční selhání (23 %), septický šok (20 %), koagulopatie (19 %), oběhový šok (7,2 %), akutní myokardiální postižení (17 %).

Onemocnění periferního nervstva a svalů

U pacientů s onemocněním COVID-19 musíme počítat také s možnými nervosvalovými komplikacemi, které jsou přímo nebo nepřímo spojeny s infekcí SARS-CoV-2. Poměrně ucelený přehled podává recentní práce, která potenciální komplikace shrnuje v tabulce 1 (Guidon et Amato, 2020).

V recentní literatuře jsou opakovaně popsány případy ***Guillain-Barré syndromu*** (GBS) v návaznosti na prodělanou infekci SARS-CoV-2. Jednalo se jak o nejčastější demyelinizační formu (akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida – AIDP) (Paterson et al., 2020; Varatharaj et al., 2020), tak o méně časté formy GBS, jako AMSAN (akutní motorická a senzitivní axonální neuropatie) (Sedaghat et Karimi, 2020), Miller-Fisherův syndrom nebo polyneuritis cranialis (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020; Reyes-Bueno et al., 2020).

Komplikací COVID-19 může být i ***myopatie/myositida***. Podle výsledků studie španělských lékařů, kteří sledovali doprovodné příznaky onemocnění COVID-19 u 841 hospitalizovaných pacientů, byly myalgie a svalová únava přítomny u více než poloviny pacientů, při vstupním vyšetření byla zvýšená hladina kreatinkinázy u 9,2 % pacientů a příznaky rabdomyolýzy způsobené myositidou u 1,1 %. Klinické známky myopatie vykazovalo 3,1 % pacientů, bohužel elektrofyziologické testy byly provedeny jen u 3 z nich a histologie u žádného, o charakteru myopatie tedy nemáme podrobnější data (Romero-Sánchez et al., 2020).

U těžce nemocných pacientů nakažených koronavirem dále hrozí riziko rozvoje ***neuropatie a myopatie kriticky nemocných*** (Guidon et Amato, 2020).

Dalším rizikem infekce SARS-CoV-2 je zhoršení příznaků již známého nebo demaskování dosud nediagnostikovaného nervosvalového onemocnění, ať už autoimunitní nebo neurodegenerativní povahy. Toto pak může dále zhoršovat průběh onemocnění COVID-19. Mnozí pacienti s nervosvalovým onemocněním jsou léčeni imunosupresivní/imunomodulační terapií. Tato terapie by mohla zvyšovat riziko infekce COVID-19 a/nebo jejího těžšího průběhu (Guidon et Amato, 2020), nicméně přesná data podporující toto tvrzení zatím chybí. Pokračování, event. úpravu nebo odložení imunosupresivní či imunomodulační terapie je nutno zvažovat individuálně (Solé et al., 2020). Potenciálním rizikem vzniku nervosvalového onemocnění jsou i léky zkoušené v terapii COVID-19. Některá antivirotika mohou vést k neuropatii, hydroxychlorochin a chlorochin k myopatii a neuropatii (Ghasemiyeh et al., 2020; Guidon et Amato, 2020).

Vakcinace bude další otázkou u pacientů s nervosvalovými poruchami. Mimo obecné otázky a rizika týkající se vakcinace u pacientů léčených imunosupresivy může být potenciálním rizikem očkování také rozvoj autoimunitního postižení periferní nervové soustavy (Guidon et Amato, 2020).

Extrapyramidová onemocnění

Stejně jako celosvětová pandemie COVID-19 a socioekonomická opatření s ní související významně ovlivnily život většiny lidí po celém světě, tak se významně dotkly i pacientů s neurodegenerativními onemocněními. Vzhledem k faktu, že u pacientů s parkinsonismem, obzvláště v pokročilejších fázích nemoci, je všeobecně zvýšené

riziko těžšího průběhu respiračních virových onemocnění s dalšími komplikacemi, jako je rozvoj pneumonie či prodloužená délka hospitalizace (Jo et al., 2018), lze předpokládat podobně zvýšené riziko komplikovaného průběhu COVID-19 u pacientů v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci (Pavel, Murray et Stoessl, 2020).

Z oblasti symptomů neurodegenerativních nemocí byly popsány případy zhoršení mentálního stavu, ataxie nebo dystonie (Tsai et al., 2020). Chronický stres při pandemii, podporovaný záplavou (bohužel mnohdy málo relevantních) zpráv z médií má na pacienty s Parkinsonovou nemocí hned několik negativních dopadů. Jednak ve smyslu zhoršení třesu, motoriky či chůze (Zach et al., 2017), ale také v možném nárustu nových případů; zvýšený stres totiž může demaskovat dosud latentní hypokineticko-rigidní syndrom (Djamshidian et Lees, 2014). Existují dokonce studie na animálních modelech, které prokazují vliv chronického stresu na úbytek neuronů produkujících dopamin (Hemmerle et al., 2014), nicméně u lidí podobné úkazy dosud prokázány nebyly.

Vzhledem k tomu, že pravidelné fyzické cvičení může zmírnit příznaky parkinsonismu (Schenkman et al., 2018), je dalším faktorem ovlivňujícím pacienty s Parkinsonovou nemocí omezení fyzických aktivit v souvislosti s opatřeními při pandemii (Helmich et Bloem, 2020).

U pacientů, léčených pravidelnými aplikacemi botulotoxinu, bylo hlavní komplikací pandemie uzavření center, ve kterých jsou pravidelně léčeni a sledováni, a z toho rezultující výpadek léčby, který logicky znamenal významné zhoršení stavu poruchy, která je pravidelnými aplikacemi botulotoxinu kontrolována. Situace ještě není celosvětově zmapována, ale již byly publikovány observační studie z evropských center, které tento fakt potvrdily (Dressler et Saberi, 2020).

Záněty centrální nervové soustavy

Záněty centrální nervové soustavy jsou další neurologickou manifestací způsobenou novým typem koronaviru SARS-CoV-2. Jedním z patogenetických mechanismů jejich rozvoje je možné přímé působené viru na CNS. Jako možné cesty neuroinvaze jsou zvažovány tři mechanismy vycházející z poznatků získaných v souvislosti s předchozí infekcí virem SARS-CoV, s nímž současný nový typ koronaviru sdílí řadu společných znaků (Abboud et al., 2020). Prvním je prostup viru přes lamina cribriformis, podobně jako bylo zaznamenáno v případě infekce virem SARS-CoV, jako další se vzhledem k velmi častému postižení čichu nabízí šíření viru cestou bulbus olfactorius, třetím mechanismem je infekce prostřednictvím ACE2 receptoru. Tento receptor je exprimován v buňkách kapilárního endotelu, jejichž postižení vede k poruše hematoencefalické bariéry, a tím k otevření cesty vstupu viru do CNS. Kromě toho je ACE2 receptor exprimován v membránách gliových buněk, neuronů a makrofágů, které tak mohou představovat jednu z cílových struktur SARS-CoV-19. Dalším patogenetickým mechanismem, který se uplatňuje při postižení CNS, je imunitním systémem navozená zánětlivá reakce. Jak vyplývá z experimentálních modelů, gliové buňky jsou schopny sekrece prozánětlivých faktorů, z nichž nejvýznamnější jsou interleukin-6, interleukin-12, interleukin 15 a TNF, které mohou při vystupňované zánětlivé odpovědi vést k tzv. cytokinové bouři a tak k nepřímému postižení CNS (Abboud et al., 2020).

Spektrum zánětlivých postižení CNS popsaných v souvislosti s onemocněním COVID-19 zahrnuje encefalitidy, meningoencefalitidy, myelitidy a akutní diseminované encefalomyelitidy (Ellul et al., 2020).

Akutní meningoencefalitida s charakteristickým zánětlivým obrazem a současně pozitivitou PCR SARS-CoV-2 v mozkomíšním moku byla popsána v jednom případě. Jednalo se o 24letého pacienta s klinickou diagnózou COVID-19, s negativním PCR SARS-CoV-2 v nasofaryngeálním výtěru. Neurologické symptomy zahrnovaly poruchu vědomí, generalizované epileptické záchvaty a meningeální syndrom, k jejichž rozvoji došlo po 9 dnů trvající celkové únavě, bolestech hlavy, horečkách a bolestech v krku doprovázených nálezem oboustranné pneumonie na CT plic. Na magnetické rezonanci (MR) mozku byly přítomny hyperintenzní změny signálu podél pravé postranní komory v difuzně vážených obrazech a v pravém temporálním mediálním laloku a hippokampu v T-2 vážených obrazech (Moriguchi et al., 2020).

Dále byly popsány dva případy **autoimunitní encefalitidy**. V jednom případě šlo o pravděpodobnou postinfekční autoimunitní kmenovou encefalitidu u 65leté pacientky s definitivní diagnózou COVID-19. Po 6 dnech myalgií s febriliemi a kašlem došlo k rozvoji dezorientace, dvojitého vidění, opsoklonu a stimulus-senzitivního myoklonu. Nálezy na MR mozku, EEG a v mozkomíšním moku byly v normě. Současně byly vyloučeny infekce dalšími neurotropními viry, nebyla prokázána přítomnost protilátek asociovaných s jinými autoimunitními postiženími CNS. V terapii byly nejprve zkoušeny symptomaticky levetiracetam s clonazepamem, k významné regresi potíží došlo až po zahájení léčby kortikosteroidy (Khoo, McLoughlin et Cheema, 2020). Druhý případ byl hodnocen jako limbická encefalitida. Jednalo se o 66letou pacientku, u níž došlo k rozvoji zmatenosti a epileptických záchvatů. Na MR mozku byly přítomny T2 hyperintenzní změny v horní části pontu, limbických oblastech, mediálních thalamech a v subkortikální bílé hmotě. V mozkomíšním moku byla přítomna proteinorhachie. Po léčbě kortikosteroidy a IVIG došlo ke zlepšení potíží (Paterson et al., 2020).

Autoimunitní patogenetický mechanismus je předpokládán také u několika případů **transverzálních myelitid**, k jejichž rozvoji většinou došlo v horizontu několika dnů od začátku typických symptomů COVID-19. Ve všech případech byl přítomen typický nález na MR míchy, lehká lymfocytární pleocytóza v likvoru, současně byly vyloučeny infekce dalšími neurotropními viry. Ke zlepšení neurologických příznaků došlo po léčbě kortikoidy a intravenózními imunoglobuliny (Munz et al., 2020; AlKetbi et al., 2020; Sotoca et al., 2020).

Důležitým aspektem ve vztahu k onemocnění COVID-19 jsou vedle uvedených infekčních a parainfekčních zánětlivých postižení CNS, které hrají roli zejména v diferenciální diagnostice akutních stavů, potenciální dlouhodobé neurologické konsekvence. Faktory, jako hematoencefalická bariéra, která kromě toho, že přirozeně brání cestě patogenů do CNS, může představovat současně bariéru pro eliminaci viru v případě jeho invaze do CNS, tak chybění hlavního histokompatibilního antigenu v nervových buňkách, v důsledku čehož je případná eliminace viru závislá na funkci cytotoxických T-lymfoctů a apoptóze infikovaných neuronů, mohou přispívat k chronické existenci viru v CNS a navození pozdějšího rozvoje neurodegenerativního nebo demyelinizačního procesu. Toto bylo pozorováno i u pacientů s infekcí SARS-CoV, s nímž nový typ koronaviru SARS-CoV2 sdílí řadu charakteristických znaků (Reinhold et Rittner, 2017). Stejný mechanismus mohl hrát roli rovněž v rozvoji epidemie letargické encefalitidy a postencefalitického parkinsonismu v návaznosti na pandemii španělské chřipky, která

probíhala v letech 1918–1924, ačkoliv souvislost mezi těmito dvěma onemocněními nebyla dosud prokázána (Hoffman et Vilensky, 2017). Nelze tedy vyloučit, že u současných pacientů s onemocněním COVID-19, zejména těch s neurologickými příznaky, může v budoucnosti dojít k rozvoji pozdních neurologických komplikací, jako jsou např. roztroušená skleróza nebo Parkinsonova nemoc (Abboud et al., 2020; Boika, 2020).

Poruchy čichového a chuťového aparátu

Poruchy čichu a chuti jsou řazeny mezi rizikové příznaky onemocnění COVID-19 i u jinak bezpříznakového pacienta. V březnu 2020 Mao ve studii u 214 pacientů v Číně popsal anosmii u 5,1 % a ageusii u 5,6 % souboru (Mao et al., 2020). Obdobně si až devítinásobného nárůstu počtu pacientů s poruchou čichu a chuti (bez příznaků infekce horních cest dýchacích) všimli lékaři z londýnských ORL klinik v průběhu března 2020. Pacienti obvykle popisovali úplnou anosmii a ageusii, které se abruptně manifestovaly v průběhu 1–3 dní, často bez jiných projevů COVID-19 (Gane, Kelly et Hopkins, 2020). Další studie potvrdily výskyt poruch čichu a chuti vyšší než v Maově studii, konkrétně u 33 % COVID-19 pozitivních pacientů (Giacomelli et al., 2020). Až 77 % pacientů, kteří pozitivně vyplnili online dotazník týkající se přítomnosti anosmie, bylo následně testováno pozitivně na přítomnost SARS-CoV-2 viru (American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2020). V metaanalýze publikované Tongem mělo 52,7 % nemocných s COVID-19 poruchu čichu a 43,9 % poruchu chuti (Tong et al., 2020). Pozdější Agyemanova metaanalýza u 8 438 pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19 potvrdila Tongovy výsledky (Agyeman et al., 2020).

Anosmie a hyposmie je obvykle způsobená obstrukcí dutiny nosní zduřením nosní sliznice nebo virovým poškozením samotného čichového epitelu. Tato tzv. povirová anosmie bývá delšího trvání a někdy nedojde k úplné restituci čichové funkce. Klinická zkušenost ukazuje, že trvání symptomů během pandemie COVID-19 odpovídá spíše virovému poškození regio olfactoria (Paderno et al., 2020).

Ve většině zmíněných studií pacienti uvádějí současně přítomnost poruchy čichu a chuti, izolovaná ageusie se objevuje jen vzácně a dle studie Patela et al. je spíše způsobená obtížnou diferenciací mezi ztrátou chuti nebo čichu (Patel et al., 2020). Chuťový aparát rozlišuje pouze základní chutě (sladkou, slanou, kyselou, hořkou a umami), na komplexním vjemu chuti se ale z velké části podílí čichový aparát, proto diferencovat mezi jednotlivými poruchami je velice obtížné.

Na základě dostupných poznatků lze konstatovat, že poruchy chuti a čichu bez jiné zřejmé příčiny (trauma hlavy, toxické poškození, rinogenní etiologie) jsou typickými projevy u pacientů s nemocí COVID-19. Jako časné symptomy je lze využít ke screeningu nemocných.

Nicméně podle doporučení české ORL společnosti není porucha čichu způsobená infekcí COVID-19 indikací žádné medikamentózní terapie. Topická kortikosteroidní léčba za pomoci sprejů nebo výplachů solnými roztoky nese riziko diseminace viru. U pacientů na dlouhodobé léčbě kortikosteroidními spreji (např. u astmatiků) se doporučuje tuto medikaci nevysazovat. Ke zvážení je čichový trénink (Bousquet et al., 2020).

U většiny pacientů dochází během relativně krátké doby k úplné restituci čichové funkce. Porucha čichu přetrvávala po odeznění ostatních symptomů v 63 % případů. Časná úprava poruch čichu nastala u 44 % pacientů. U 72,6 % pacientů se čich upravil do 8 dnů od ústupu ostatních příznaků onemocnění. Déle než 14 dní přetrvávala porucha čichu pouze u 3,3 % pacientů (Lechien et al., 2020).

Neuropsychiatrické komplikace

Neuropsychiatrické příznaky představují nejčastější a současně nejčasnější projev reakce těla na přítomnost infekčního onemocnění. Mozková dysfunkce se vyskytuje i v případě, že infekční agens nevykazuje přímou neuropatogenicitu. Patofyziologickou podstatou této reakce je interakce v krvi cirkulujících signálních molekul – zejména komplexu lipopolysacharid – LBP (Lipopolysacharid Binding Protein) a solubilního receptoru CD 14 s chemoreceptory v cirkumventrikulárních orgánech (Roth et al., 2004). Z těchto orgánů vycházejí spoje především do acetylcholin-dependentních oblastí čelního laloku. Právě v důsledku poklesu cholinergní transmise v klíčových oblastech mozku lze pozorovat psychiatrické projevy v podobě akutně vzniklého a kolísajícího deficitu kognitivních funkcí, zejména pozornosti, který je typický pro projevy deliria. Je zřejmé, že tato dysfunkce je markantnější u pacientů s premorbidním kognitivním deficitem, kdy je úroveň cholinergní transmise nižší. V těžších případech infekce dochází k rozvoji systémové zánětlivé odpovědi organismu, která již může mozek poškozovat přímo alterací integrity cerebrální mikrocirkulace, metabolickými změnami v astroglii, zvýšením oxidačního stresu, další inhibicí cholinergní transmise se současným zvýšením transmise monoaminergní (Ziaja, 2013). Při déletrvajícím průběhu infekce jsou některé z těchto procesů spojeny s trvalým strukturálním a funkčním poškozením mozku s variabilními projevy. V případě přímého průniku infekčního agens do centrálního nervového systému jsou pak tyto mechanismy doprovázeny i samotným cytopatogenním působením infekčního agens.

Etiologie psychiatrických příznaků při COVID-19 je pravděpodobně multifaktoriální a může zahrnovat přímé efekty virové infekce (zahrnující infekční postižení mozku), cerebrovaskulární onemocnění (kontext prokoagulačního stavu), ovlivnění fyziologické rovnováhy (například hypoxie), imunologické reakce nebo samotné léčebné intervence (Rogers et al., 2020). Některé z příčin souvisí se širším sociálním vlivem pandemických a vládních opatření, jako je dodržování minimálního odstupu či karanténa (Lewnard et Lo, 2020). Jak infikovaná, tak i neinfikovaná část populace může být náchylnější ke vzniku psychiatrických komplikací vlivem určitých zkušeností, jako jsou společností se šířící anxieta (Asmundson et Taylor, 2020), sociální izolace (Brooks, Webster et Smith, 2020), stres u zdravotnických pracovníků (Greenberg et al., 2020), nezaměstnanost a finanční obtíže (Chaves et al., 2018). Ve společnosti infikované virem má zásadní vliv strach z následků onemocnění (Xiang et al., 2020), stigma z onemocnění (Siu, 2008) nebo traumatické vzpomínky na těžké onemocnění (Jones, Humphris et Griffiths, 1998).

Předchozí, tzv. modelové pandemie „obyčejné" chřipky H1N1 byly asociovány s dlouhodobými neuropsychiatrickými dozvuky (Kępińska et al., 2020), a je tedy pravděpodobné, že i jiné závažné, pandemicky probíhající virové infekce mohou různou mírou způsobovat trvalé mentální onemocnění. Již starší studie, zaměřené na hospitalizované pacienty v kritickém stavu, poukazují na riziko zhoršení duševního zdraví po propuštění z nemocnice. Pacienti mohou trpět depresí, úzkostí nebo posttraumatickou

stresovou poruchou (Rogers et al., 2020). Většina pacientů s těžkým syndromem akutní dechové tísně manifestuje dlouhodobé poruchy paměti, pozornosti, koncentrace či zpomalené psychomotorické tempo (Hopkins et al., 1999). Celkově je nutno také, vedle přímých neuropsychiatrických důsledků COVID-19, zdůraznit zásadní socioekonomický dopad nepřímých důsledků, které mají vliv na celou populaci.

Závěr

Z přehledu, který jsme čtenářům Neurologie pro praxi nabídli, vyplývá, že existuje potenciálně celá řada závažných neurologických komplikací spojených s průběhem nemoci COVID-19. Může se jednat o neurologické symptomy samotného onemocnění COVID-19, následky její léčby a protipandemických opatření, zároveň ale pandemie může výrazně ovlivňovat život pacientů s již diagnostikovaným neurologickým onemocněním. Lze očekávat, že s dalším průběhem pandemie se bude počet a spektrum neurologických projevů onemocnění, včetně potenciálně fatálních, zvětšovat (Pavel, Murray et Stoessl, 2020).

Práce byla podpořena Institucionální podporou výzkumné organizace – MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) a grantem AZV MZ ČR NV19–06–00216.

LITERATURA

1. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. World Neurosurg. 2020; 140: 49–53. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.193.

2. 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. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.030.

3. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. Viruses. 2020; 12(3): 254. Published 2020 Feb 25. doi:10.3390/v12030254.

4. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, AlTalai N, Samir M, Kumar N, AlBastaki U. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. Radiol Case Rep. 2020; 15(9): 1591–1595. Published 2020 Jun 6. doi: 10.1016/j.radcr.2020.06.001.

5. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. COVID-19 Anosmia Reporting Tool. Published March 25, 2020. Accessed April 22, 2020. Dostupný na https://www.entnet.org/content/reporting-tool-patients-anosmia-related-covid-19.

6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26(4): 450–452. doi:10.1038/s41591–020–0820–9.

7. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. J Anxiety Disord. 2020; 70: 102196. doi:10.1016/j.janxdis.2020.102196.

8. Bartoš V, Bauer M, Cahliková J, Chytilová J. COVID-19 Crisis Fuels Hostility against Foreigners, SSRN 2020, dostupné z https://ssrn.com/abstract=3593411or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3593411.

9. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. J Thromb Thrombolysis. 2020;1–13. doi:10.1007/s11239–020–02230–4

10. Boika AV. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future?. Mov Disord. 2020; 35(7): 1094. doi: 10.1002/mds.28117.

11. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, Ansotegui IJ, Bedbrook A, Bosnic-Anticevich S, Canonica GW, Chivato T, Cruz AA, Czarlewski W, Del Giacco S, Du H, Fonseca JA, Gao Y, Haahtela T, Hoffmann-Sommergruber K, Ivancevich JC, Khaltaev N, Knol EF, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Naclerio R, Ohta K, Okamoto Y, O'Mahony L, Onorato GL, Papadopoulos NG, Pfaar O, Samolinski B, Schwarze J, Toppila-Salmi S, Teresa Ventura M, Valiulis A, Yorgancioglu A, Zuberbier T; ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. Allergy. 2020; 10.1111/all.14302. doi:10.1111/all.14302.

12. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020; 395(10227): 912–920. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30460–8.

13. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA (eds). Fenner and White´s medical virology. Coronaviruses. Academic Press, 2016: 437–446.

14. Calda P, Břešťák M, Fischerová D, Zikán M, Smetanová D, Machala L. Koronavirová infekce a těhotenství (COVID-19). Stanovisko České společnosti pro ultrazvuk v porodnictví a gynekologii ČLS JEP. Actual Gyn. 2020; 12: 17–19.

15. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5(4): 536–544. doi:10.1038/s41564–020–0695-z.

16. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H, Yekaninejad MS. Efficacy and safety of interferon β-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. Antimicrob Agents Chemother. 2020; AAC.01061–20. doi: 10.1128/AAC.01061–20.

17. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, McCullough LD, Azarpazhooh MR, Seletska A, Mayer SA, Torbey M. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29(8): 104941. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.

18. Djamshidian A, Lees AJ. Can stress trigger Parkinson's disease?. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85(8): 878–881. doi:10.1136/jnnp-2013–305911.19. Dressler D, Saberi FA. Botulinum toxin therapy in the SARS-CoV-2 pandemic: patient perceptions from a German cohort. J Neural Transm 2020; 127: 1271–1274.

20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. Lancet Neurol. 2020; 19(9): 767–783. doi:10.1016/S1474–4422(20)30221–0.

21. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation updates on COVID-19. [online]. 2020–03–08. Dostupný z WWW: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates.

22. Ferda J, Mírka H, Baxa J, Beneš J, Matějovič M, Urgentní výpočetní tomografie při podezření na onemocnění COVID-19. Ces Radiol 2020; 74(1): 7–10.

23. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? Rhinology. 2020; 58(3): 299–301. doi: 10.4193/Rhin20.114 .

24. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q, Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6): 1011–1019. doi:10.1007/s10096–020–03874-z.

25. Ghasemiyeh P, Borhani-Haghighi A, Karimzadeh I, Mohammadi-Samani S, Vazin A, Safari A, Qureshi AI. Major Neurologic Adverse Drug Reactions, Potential Drug-Drug Interactions and Pharmacokinetic Aspects of Drugs Used in COVID-19 Patients with Stroke: A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 595–605. Published 2020 Jun 30. doi:10.2147/TCRM.S259152.

26. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 2020; 71(15): 889–890. doi:10.1093/cid/ciaa330.

27. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2020; 39: 102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073.

28. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. BMJ. 2020; 368: m1211. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1211.

29. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. Cell Host Microbe. 2020; 27(4): 671–680.e2. doi:10.1016/j.chom.2020.03.002.

30. Guha A, Plzák J, Chovanec M. Face to Face with COVID-19: Highlights of Challenges Encountered in Various ENT Practices Across the Czech Republic (A National Survey). 2020, preprint, dostupmé online https://www.researchgate.net/publication/342648778_Face_to_Face_with_COVID-19_Highlights_of_Challenges_Encountered_in_Various_ENT_Practices_Across_the_Czech_Republic_A_National_Survey doi:10.21203/rs.3.rs-37945/v1.

31. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020; 94(22): 959–969. doi:10.1212/WNL.0000000000009566.

32. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang QW, Xu SY, Zhu HD, Xu YC, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020; 71(15): 778–785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.

33. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic?. Allergy. 2020; 75(7): 1815–1819. doi:10.1111/all.14345.

34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, de Aragón-Gómez F, Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology. 2020;95(5):e601-e605. doi:10.1212/WNL.0000000000009619.

35. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. J Parkinsons Dis. 2020; 10(2): 351–354. doi:10.3233/JPD-202038.

36. Hemmerle AM, Dickerson JW, Herman JP, Seroogy KB. Stress exacerbates experimental Parkinson's disease. Mol Psychiatry. 2014; 19(6): 638–640. doi:10.1038/mp.2013.108.

37. Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. Brain. 2017; 140(8): 2246–2251. doi:10.1093/brain/awx177.

38. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(1): 50–56. doi:10.1164/ajrccm.160.1.9708059.

39. Hoyer C, Ebert A, Huttner HB, Puetz V, Kallmünzer B, Barlinn K, Haverkamp C, Harloff A, Brich J, Platten M, Szabo K. Acute Stroke in Times of the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study. Stroke. 2020; 51(7): 2224–2227. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030395.

40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;;]. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183–5.

41. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J Med Virol. 2005; 75(2): 185–94. doi: 10.1002/jmv.20255. PMID: 15602737; PMCID: PMC7166886.

42. Chaves C, Castellanos T, Abrams M, Vazquez C. The impact of economic recessions on depression and individual and social well-being: the case of Spain (2006–2013). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2018; 53(9): 977–986. doi:10.1007/s00127–018–1558–2.

43. Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients. Parkinsonism Relat Disord. 2018; 54: 25–29. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.03.028.

44. Jones C, Humphris GM, Griffiths RD. Psychological morbidity following critical illness-the rationale for care after intensive care. Clin Intensive Care 1998; 9(5): 199–205. DOI: 10.3109/tcic.9.5.199.205.

45. Kępińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918–1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. Front Psychiatry. 2020; 11: 72. Published 2020 Feb 26. doi:10.3389/fpsyt.2020.00072.

46. Kerleroux B, Fabacher T, Bricout N, Moïse M, Testud B, Vingadassalom S, Ifergan H, Janot K, Consoli A, Ben Hassen W, Shotar E, Ognard J, Charbonnier G, L'Allinec V, Guédon A, Bolognini F, Marnat G, Forestier G, Rouchaud A, Pop R, Raynaud N, Zhu F, Cortese J, Chalumeau V, Berge J, Escalard S, Boulouis G; SFNR, the ETIS registry, and the JENI-Research Collaborative. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Amid the COVID-19 Outbreak: Decreased Activity, and Increased Care Delays. Stroke. 2020; 51(7): 2012–2017. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030373.

47. Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, Weil RS, Lambert C, Manji H, Zandi MS, Morrow JM. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; 91(9): 1013–1014. doi: 10.1136/jnnp-2020–323816.

48. Kim MH, Kim HJ, Chang J. Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. PLoS One. 2019; 14(7): e0220196. Published 2019 Jul 22. doi:10.1371/journal.pone.0220196.

49. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; 191: 145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.

50. Kouřil P, Ferenčuhová S. "Smart" quarantine and "blanket" quarantine: the Czech response to the COVID-19 pandemic, Eurasian Geography and Economics, 2020, dostupné online https://rsa.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15387216.2020.1783338 DOI: 10.1080/15387216.2020.1783338.

51. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, Collange O, Bonneville F, Adam G, Martin-Blondel G, Rafiq M, Geeraerts T, Delamarre L, Grand S, Krainik A, Caillard S, Marc Constans J, Metanbou S, Heintz A, Helms J, Schenck M, Lefèbvre N, Boutet C, Fabre X, Forestier G, de Beaurepaire I, Bornet G, Lacalm A, Oesterlé H, Bolognini F, Messie J, Hmeydia G, Benzakoun J, Oppenheim C, Bapst B, Megdiche I, Henri-Feugeas MC, Khalil A, Gaudemer A, Jager L, Nesser P, Talla Mba Y, Hemmert C, Feuerstein P, Sebag N, Carré S, Alleg M, Lecocq C, Schmitt E, Anxionnat R, Zhu F, Comby PO, Ricolfi F, Thouant P, Desal H, Boulouis G, Berge J, Kazémi A, Pyatigorskaya N, Lecler A, Saleme S, Edjlali-Goujon M, Kerleroux B, Zorn PE, Mathieu M, Baloglu S, Ardellier FD, Willaume T, Brisset JC, Boulay C, Mutschler V, Hansmann Y, Mertes PM, Schneider F, Fafi-Kremer S, Ohana M, Meziani F, David JS, Meyer N, Anheim M, Cotton F. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. Radiology. 2020;202222. doi:10.1148/radiol.2020202222.

52. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; 277(8): 2251–2261. doi: 10.1007/s00405–020–05965–1.

53. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6): 631–633. doi: 10.1016/S1473–3099(20)30190–0.

54. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020; svn-2020–000431. doi:10.1136/svn-2020–000431.

55. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF, Wang DQ, Hu Y, Ren JH, Tang N, Xu YY, Yu LH, Mo Z, Gong F, Zhang XL, Tian WG, Hu L, Zhang XX, Xiang JL, Du HX, Liu HW, Lang CH, Luo XH, Wu SB, Cui XP, Zhou Z, Zhu MM, Wang J, Xue CJ, Li XF, Wang L, Li ZJ, Wang K, Niu CC, Yang QJ, Tang XJ, Zhang Y, Liu XM, Li JJ, Zhang DC, Zhang F, Liu P, Yuan J, Li Q, Hu JL, Chen J, Huang AL. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med. 2020; 26(6): 845–848. doi:10.1038/s41591–020–0897–1.

56. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. JAMA Neurol. 2020; 77(6): 1–9. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.

57. Mares J, Hartung HP. Multiple sclerosis and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020; 10.5507/bp.2020.033. doi:10.5507/bp.2020.033.

58. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ, Goyal P, Bruce SS, Kahan J, Lansdale KN, LeMoss NM, Murthy SB, Stieg PE, Fink ME, Iadecola C, Segal AZ, Cusick M, Campion TR Jr, Diaz I, Zhang C, Navi BB. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. JAMA Neurol. 2020; e202730. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730.

59. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Aktuálně o koronaviru. [online]. 2020–03–08. Dostupný z https://koronavirus.mzcr.

60. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020; 94: 55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062.

61. MS Trust. Coronavirus, Covid-19 and Multiple Sclerosis. 2020. Dostupné z https://www.mstrust.org.uk/a-z/coronavirus-covid-19-and-multiple-sclerosis.

62. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, Geissler M, Reinhard M. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. J Neurol. 2020; 267(8): 2196–2197. doi:10.1007/s00415–020–09934-w.

63. Neurologická sekce ČSL JEP. Odborná doporučení Neuroimunologické sekce ČLS JEP pro pacienty s roztroušenou sklerózou v době epidemie COVID – 19. Aktivní život (blog). 17. březen 2020. http://aktivnizivot.cz/2020/03/17/odborna-doporuceni-neuroimunologicke-sekce-cls-jep-pro-pacienty-s-roztrousenou-sklerozou-v-dobe-epidemie-covid-19/.

64. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhrim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020; 382(20): e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.

65. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19?. Allergy. 2020;75(7):1824–1827. doi:10.1111/all.14344.

66. Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, Taboni S, Zorzi S, Del Bon F, Lombardi D, Deganello A, Redaelli De Zinis LO, Schreiber A. Olfactory and Gustatory Outcomes in COVID-19: A Prospective Evaluation in Nonhospitalized Subjects. [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;194599820939538. doi:10.1177/0194599820939538

67. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, Moore LSP. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1236–1241. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.026

68. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambreanu L, Vivekanandam V, Khoo A, Geraldes R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow J, McNamara P, McLoughlin B, Lim ST, Mehta PR, Levee V, Keddie S, Yong W, Trip SA, Foulkes AJM, Hotton G, Miller TD, Everitt AD, Carswell C, Davies NWS, Yoong M, Attwell D, Sreedharan J, Silber E, Schott JM, Chandratheva A, Perry RJ, Simister R, Checkley A, Longley N, Farmer SF, Carletti F, Houlihan C, Thom M, Lunn MP, Spillane J, Howard R, Vincent A, Werring DJ, Hoskote C, Jäger HR, Manji H, Zandi MS; UCL Queen Square National Hospital for Neurology and Neurosurgery COVID-19 Study Group. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. Brain. 2020; awaa240. doi:10.1093/brain/awaa240.

69. Pavel A, Murray DK, Stoessl AJ. COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2020; 19(9): 719 DOI:https://doi.org/10.1016/S1474–4422(20)30269–6.

70. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, Dejnirattisai W, Rostron T, Supasa P, Liu C, Lopez-Camacho C, Slon-Campos J, Zhao Y, Stuart D, Paeson G, Grimes J, Antson F, Bayfield OW, Hawkins DE, Ker DS, Turtle L, Subramaniam K, Thomson P, Zhang P, Dold C, Ratcliff J, Simmonds P, de Silva T, Sopp P, Wellington D, Rajapaksa U, Chen YL, Salio M, Napolitani G, Paes W, Borrow P, Kessler B, Fry JW, Schwabe NF, Semple MG, Baillie KJ, Moore S, Openshaw PJ, Ansari A, Dunachie S, Barnes E, Frater J, Kerr G, Goulder P, Lockett T, Levin R, Cornall RJ, Conlon C, Klenerman P, McMichael A, Screaton G, Mongkolsapaya J, Knight JC, Ogg G, Dong T. Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients.. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.05.134551. Published 2020 Jun 8. doi:10.1101/2020.06.05.134551.

71. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenembaum S, Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology. 2016; 87(9 Suppl. 2): S38-S45. doi:10.1212/WNL.0000000000002825.

72. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38(1): 1–9. doi: 10.12932/AP-200220–0772.

73. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. Acta Neuropathol. 2020; 140(1): 1–6. doi:10.1007/s00401–020–02166–2.

74. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review. Pflugers Arch.

2017;469(1):123–134. doi:10.1007/s00424–016–1920–8
75. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, Serrano-Castro PJ. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. Eur J Neurol. 2020; 10.1111/ene.14383. doi:10.1111/ene.14383.
76. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry. 2020; 7(7): 611–627. doi:10.1016/S2215–0366(20)30203–0.
77. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. Neurology. 2020;10.1212/WNL.0000000000009937. doi:10.1212/WNL.0000000000009937.
78. Roth J, Harré EM, Rummel C, Gerstberger R, Hübschle T. Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. Front Biosci. 2004; 9: 290–300. Published 2004 Jan 1. doi:10.2741/1241.
79. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, Renú A, Llull L, Obach V, Amaro S, Urra X, Torres F, Jiménez-Fàbrega FX, Chamorro Á. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. Stroke. 2020; 51(7): 1991–1995. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030329.
80. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. J Clin Neurosci. 2020; 76: 233–235. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062.
81. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, Josbeno DA, Christiansen CL, Berman BD, Kluger BM, Melanson EL, Jain S, Robichaud JA, Poon C, Corcos DM. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018; 75(2): 219–226. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3517.
82. Siu JY. The SARS-associated stigma of SARS victims in the post-SARS era of Hong Kong. Qual Health Res. 2008; 18(6): 729–738. doi:10.1177/1049732308318372.
83. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, Adams D, Laforet P, Tiffreau V, Desguerre I, Pisella LI, Molon A, Attarian S; FILNEMUS COVID-19 study group. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. Rev Neurol (Paris). 2020; 176(6): 507–515. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.004.
84. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020; 7(5): e803. Published 2020 Jun 10. doi:10.1212/NXI.0000000000000803.
85. SZÚ ČR. Onemocnění novým koronavirem SARS-CoV-2 (dříve 2019-nCoV), pojmenováno jako „COVID-19" (coronavirus disease 2019) [online]. 2020–01–07. Dostupné z http://www.szu.cz/tema/prevence/onemocneni-novym-koronavirem-2019-ncov.
86. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 163(1): 3–11. doi:10.1177/0194599820926473.
87. Trojánek M, Grebenyuk M, Herrmannová K, Nečas T, Gregorová J, Kucbel M, Šín R, Roháčová H, Stejskal F. Nový koronavirus (SARS-CoV-2) a onemocnění COVID-19 Čas. Lék. čes. 2020; 159: 55–66.
88. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. Front Neurol. 2020; 11: 498. Published 2020 May 19. doi:10.3389/fneur.2020.00498.
89. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382(16): 1564–1567. doi:10.1056/NEJMc2004973.
90. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. [published online ahead of print, 2020 Jun 25] [published correction appears in Lancet Psychiatry. 2020 Jul 14;:]. Lancet Psychiatry. 2020; S2215–0366(20)30287-X. doi:10.1016/S2215–0366(20)30287-X.
91. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet. 2020; 395(10241): e109. doi:10.1016/S0140–6736(20)31282–4.
92. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 2020; 221(11): 1762–1769. doi:10.1093/infdis/jiaa150.
93. Widimský P. Fakta a úvahy o pandemii COVID-19. Cor Vasa 2020; 62(Suppl. 1): 11–14 DOI: 10.33678/cor.2020.044.
94. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. JAMA. 2020; 10.1001/jama.2020.12839. doi:10.1001/jama.2020.12839.
95. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. Lancet Psychiatry. 2020; 7(3): 228–229. doi:10.1016/S2215–0366(20)30046–8.
96. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25;:]. Lancet Respir Med. 2020; 8(4): 420–422. doi: 10.1016/S2213–2600(20)30076-X.
97. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, Trivedi T, Lillemoe K, Alam S, Sanger M, Kim S, Scher E, Dehkharghani S, Wachs M, Tanweer O, Volpicelli F, Bosworth B, Lord A, Frontera J. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020; 51(7): 2002–2011. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335.
98. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1686–1697. Published 2020 Mar 15. doi: 10.7150/ijbs.45472.
99. Zach H, Dirkx MF, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Cognitive Stress Reduces the Effect of Levodopa on Parkinson's Resting Tremor. CNS Neurosci Ther. 2017; 23(3): 209–215. doi:10.1111/cns.12670.
100. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):386–389. Published 2020 Feb 17. doi:10.1080/22221751.2020.1729071.
101. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17(5): 533–535. doi:10.1038/s41423–020–0402–2.
102. Ziaja M. Septic encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13(10): 383. doi:10.1007/s11910–013–0383-y.

TIRÁŽ

Neurologické komplikace koronavirové infekce SARS-COV-2 (COVID-19)

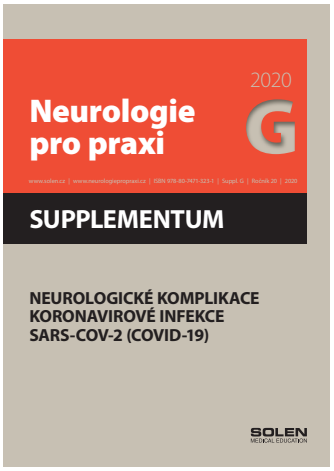
Vychází jako supplementum G časopisu Neurologie pro praxi
Neurol. praxi 2020; 21(Suppl G)

Vydavatelství a nakladatelství:
Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz
Obchodní oddělení: Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz
Grafická úprava a sazba: Lucie Šilberská, silberska@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2020

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.
Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.
Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na **www.solen.cz**

ISBN 978-80-7471-323-1
Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

XEOMIN®
Botulinum neurotoxin type A

Helping patients achieve their goals

MÁME SVÉ CÍLE

Pomůžete nám dosáhnout
našich cílů a tužeb?

XEOMIN®
Botulinum neurotoxin type A

Helping patients achieve their goals

Zkrácená informace o přípravku (nenahrazuje SPC).
Xeomin®
Název přípravku: Xeomin® 100 jednotek prášek pro injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje Toxinum botulinicum (incobotulinum) typus A (150 kD), bez komplexotvorných proteinů 100 jednotek. **Indikace:** Symptomatická léčba blefarospasmu a hemifaciálního spasmu, cervikální dystonie převážně rotační formy (torticollis spastica), spasticity horních končetin a chronické sialorey v důsledku neurologických poruch. **Dávkování a způsob podání:** Jednotkové dávky nejsou pro přípravek Xeomin® zaměnitelné s jinými přípravky obsahujícími botulotoxin typu A. Přípravek smí podávat pouze lékaři s vhodnou kvalifikací a potřebnou zkušeností s aplikací botulotoxinu. Optimální dávku, frekvenci a počet míst vpichu určí lékař pacientovi individuálně. Nesmí být překročeny jednorázové individuální dávky. Pro každou indikaci je dávkovací schéma, postup a lokalizace specifická a individuální, pro informace k dávkování a dávkovacím schématům je nutné číst plnou verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Generalizované poruchy svalové aktivity (např. myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom). Infekce či zánět v navrhovaném místě aplikace. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek nesmí být podán do cévy. Před aplikací je nutné respektovat anatomická specifika pacienta. Opatrnost je nutná u pacientů s poruchou srážlivosti nebo léčenými antikoagulancii. Upozornění se týká lokálních účinků a vzdáleného šíření toxinu, které mohou mít souvislost s nežádoucími účinky a mohou být život ohrožující. Byly hlášeny i případy úmrtí, které byly v některých případech spojeny s dysfagií, pneumonií. Další upozornění se týkají: výskytu značné tělesné slabosti; dysfagie; nutné opatrnosti u některých onemocnění jako AMLS, neuromuskulární dysfunkci, svalové atrofii; hypersenzitivních reakcí; tvorby protilátek. Pro úplné informace a upozornění k jednotlivým indikacím viz plná verze SPC. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné interakční studie. Účinek botulotoxinu může být teoreticky potencován aminoglykosidovými antibiotiky nebo jinými léčivými přípravky zasahujícími do nervosvalového přenosu. Periferní myorelaxancia. Radioterapie. Anticholinergika. **Těhotenství a kojení:** Přípravek v těhotenství má být používán pouze v případě, že potenciální přínos převáží rizika a užití během kojení není doporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mírný až středně silný vliv. Pacienti mají být poučeni. **Nežádoucí účinky**: Suché oči, rozostřené vidění, porucha vidění, sucho v ústech, bolest v místě injekce, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy, presynkopa, závrať, dysfagie, nauzea, hyperhydróza, bolest v krku, svalová slabost, myalgie, svalová křeč, muskuloskeletální ztuhlost, astenie, parestezie. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. **Balení a druh obalu:** Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž). **Velikost balení:** 1 injekční lahvička obsahující 100 jednotek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstraße 100, 60318 Frankfurt/Main, P.O. Box 11 13 53, 60048 Frankfurt/Main, Německo. **Registrační číslo:** 63/138/14-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 23.7.2014/1.6.2016. **Datum poslední revize textu:** 13. 2. 2020. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku.** Zástupce držitele rozhodnutí o registraci: Desitin Pharma spol. s r.o., Opletalova 25, 110 00 Praha 1, telefon: +420 2222 453 75, email: desitin@desitin.cz

MERZ

DESITIN
SUCCESS IN CNS

Datum přípravy: říjen 2020

XEO/ALL/A4INZ/10/20