

# Neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19

MUDr. Dávid Pospíšil

Odborný liečebný ústav psychiatrický, n.o. Predná Hora

Prvé prípady ochorenia COVID-19 boli opísané v decembri 2019 v čínskej provincii Wuhan u pacientov s nešpecifikovanou vírusovou pneumóniou. Etiologickým agensom ochorenia je tzv. nový koronavírus SARS-CoV-2, ktorý patrí medzi RNA vírusy – koronavírusy, ku ktorým patria aj pôvodcovia ochorenia SARS a MERS. V priebehu niekoľkých týždňov a následne v priebehu roku 2020 došlo k celosvetovému pandemickému rozšíreniu COVID-19 s vysokým množstvom letálnych prípadov. Hlavným klinickým prejavom ochorenia COVID-19 boli spočiatku príznaky infekcie respiračného systému, neskôr sa však vďaka záplave nových poznatkov začalo nazerať na ochorenie COVID-19 ako na multisystémové. Cieľom predkladaného prehľadového článku je predložiť aktuálne poznatky o neurotropizme nového koronavírusu a o spektre neurologických a neuropsychiatrických príznakov ochorenia COVID-19.

**Kľúčové slová:** nový koronavírus, COVID-19, neuropsychiatrické príznaky, patogenetické mechanizmy

## Neuropsychiatric manifestations in covid-19

First cases of COVID-19 disease were described in December 2019 in Chinese province Wuhan in patients with nonspecific virus pneumonia. The COVID-19 disease is caused by novel coronavirus named SARS-CoV-2, which is RNA virus, which also include the causative agents of SARS and MERS. Within a few weeks and subsequently in the course of 2020, there was a worldwide pandemic spread of COVID-19 with a high number of lethal cases. At the beginning we generally supposed that the main clinical feature are respiratory disturbances, but during the time with new knowledge we look at COVID-19 disease as multisystem disease. The aim of this review article is to present current knowledge about the neurotropism of the novel coronavirus and the spectrum of neurological and neuropsychiatric symptoms of COVID-19.

**Key words:** novel coronavirus, COVID-19, neuropsychiatric features, pathogenetic mechanisms

Psychiatr. prax, 2020;21(4):147-152

## Úvod

Ochorenie COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) je vírusové multiorgánové ochorenie s potenciálne letálnym priebehom spôsobené RNA vírusom zo skupiny koronavírusov označovaným ako SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Prvé prípady ochorenia sa objavili v čínskej provincii Wuhan v decembri 2019 u pacientov so závažným priebehom pneumónie neznámeho pôvodu. Následne od popísania prvých prípadov došlo v priebehu niekoľkých mesiacov k masívnemu rozšíreniu ochorenia do celého sveta, na čo WHO reagovala 11. marca 2020 vyhlásením celosvetovej pandémie (1).

U väčšiny pacientov s ochorením COVID-19 dochádza k manifestácii respiračných prejavov s obrazom podobným chrípke s miernym až stredne ťažkým priebehom. Vyskytuje sa cefalea, febrilita, myalgie, kašeľ, anosmia a ageuzia. Progresiou ochorenia však môže dôjsť k život ohrožujúcim komplikáciám ako sú pneumónia s rozvojom ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome),

cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, akútna renálna insuficiencia, šok a následne smrť. Základným patogenetickým mechanizmom týchto prejavov môže byť cytokínová búrka (cytokine storm) a dysimunitná reakcia, hypoxia, sepsa, respiračná a metabolická acidóza, trombofilný stav a diseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC) (2, 3). V poslednom období sa objavujú prehľadové práce so zameraním sa na neurotropizmus agensu, rozvoj neurologických a neuropsychiatrických príznakov asociovaných s COVID-19, ktoré sú výsledkom priameho alebo sekundárneho postihnutia nervového systému.

Nový koronavírus SARS-CoV-2 patriaci medzi RNA vírusy bol prvýkrát izolovaný z dolných dýchacích ciest pacientov s pneumóniou nejasnej etiológie (4). Z historického pohľadu existujú dve expanzie prípadov ochorenia spôsobených koronavírusom, ktoré viedli k lokálnym epidémiám. V období rokov 2002 – 2003 došlo k epidémii ochorenia SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), ktorého pôvodcom bol koronavírus SARS-CoV a v období roku 2012 zase do-

šlo k lokálnej epidémii ochorenia MERS (Middle East Respiratory Syndrome), u ktorého je pôvodcom koronavírus MERS-CoV (2).

## Virión a patogenetické princípy

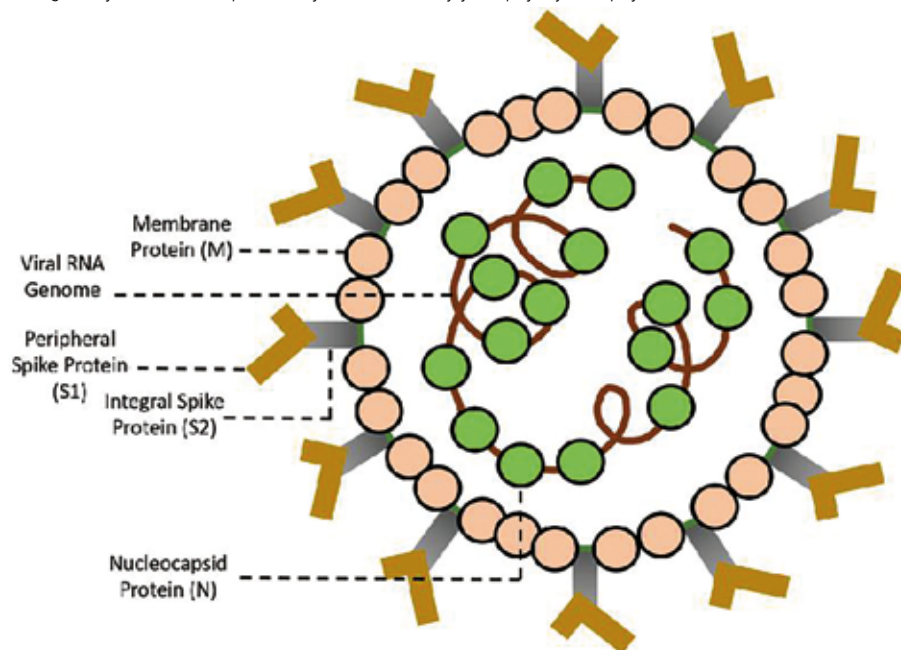
Virión SARS-CoV-2 patrí medzi ssRNA vírusy s pozitívnu polaritou génomu (IV. skupina vírusov) uloženého vo vnútri helikálneho neukleokapsidu, ktorý je obalený dvojrstvovou lipidovou kapsulou. Preniknutie viriónu SARS-CoV-2 do hostiteľskej bunky je komplexný proces. Po naviazaní sa viriónu na receptor hostiteľskej bunky dochádza k fúzii lipidovej kapsuly s cytoplazmatickou membránou hostiteľskej bunky. Následne dochádza k prechodu nukleokapsidy viriónu do cytoplazmy bunky, k multiplifikácii RNA viriónu v hostiteľskej bunke a k produkcii vírusových proteínov, ktoré sa v ďalšom kroku znovu zoskupujú a vytvárajú tak nové vírusové častice, ktoré sa šíria na zdravé a neinfikované hostiteľské bunky. Tým príd postupne k šíreniu patogénu a samotnej infekcie (2). Schéma viriónu je na obrázku 1.

Súčasný poznatky ukazujú, že virión SARS-CoV-2 využíva k prieniku do hostiteľskej bunky angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE-2). Enzým ACE-2, v tomto prípade slúžiaci ako receptor pre SARS-CoV-2 je široko exprimovaný transmembránový enzýmový komplex v bunkách dýchacieho a gastrointestinálneho systému, cievneho endotelu, v bunkách mozgového tkaniva, obzvlášť v endotele mozgových kapilár, v oligodendrocytoch a astrocytoch substantia nigra a v kortexe (6, 7). Jedinečný glykoproteínový receptorový väzobný proteín viriónu SARS-CoV-2 zaisťuje afinitu vírusu k ACE-2, pričom za kľúčne miesto sa považuje unikátne štiepiace miesto na S-proteíne (8, 9). Nevyhnutným enzýmom k aktivácii S-proteínu je transmembránová proteáza serín 2 (TMPRSS2), pričom výskumy naznačujú, že inhibítory serínových proteáz blokujú prechod vírusu do hostiteľskej bunky (2). Schéma celulórného cyklu viriónu je na obrázku 2.

### Neurotropizmus COVID-19 – možné patogenetické mechanizmy

Neurotropizmus nového koronavírusu SARS-CoV-2 je aktuálne stále diskutovanou témou. Vzhľadom k dostupným poznatkom z predošlého obdobia a z minulosti (najmä SARS, MERS, influenza, Zika vírus) je možné logicky predpokladať aj neurotropizmus nového koronavírusu, ktorý následne vedie k rozvoju spektra neurologických a neuropsychiatrických prejavov COVID-19. Tieto predpoklady sú podložené viacerými

**Obrázok 1.** Schematické zobrazenie viriónu SARS-CoV-2, prevzaté z (5). S-proteín vírusu pozostáva z integrálnej časti S2 a z periférnej časti S1, ktorý je zapojený do spojenia viriónu s bunkou



mi kazuistikami, laboratórnymi animálnymi modelmi a *post mortem* štúdiami, ktoré dokladujú neurotropizmus nového koronavírusu, ktorého virióny boli objavené v pyriformnom kortexe, bazálnych gangliách a hypotalame (10, 11, 12).

Rozšírenie patogénu do nervového systému koreluje s vyšším vekom, vysokou vírusovou náložou, imunodeficienciou, užívaním glukokortikoidov a anamnézou inej vírusovej neuroinfekcie (13). Na základe dostupných údajov o patogéne SARS-CoV (patogén ochorenia SARS), sa predpokladajú analogické vlastnosti aj u nového koronavírusu. Animálne aj ľudské modely zaoberajúce sa SARS-CoV odhalili viaceré mož-

nosti invázie patogénu do nervového systému. K iniciálnemu rozšíreniu patogénu dochádza hematogénnym spôsobom. Iným mechanizmom prechodu patogénu do CNS je transneuronálny prechod cez *lamina cribrosa* v nosovej dutine (14). Následne dochádza k detekcii patogénu vo viacerých oblastiach nervového systému, obzvlášť v kortexe, hypotalame, talame, amygdale, bazálnych gangliách a dokonca aj v mozgovom kmeni. Bolo preukázané, že proteíny ako dineín a kinesín napomáhajú k anterográdnemu a retrográdnemu šíreniu sa patogénu v nervovom systéme (10). Zaujímavé sa zdá byť postihnutie *nucleus tractus solitarii* v mozgovom kmeni, ktoré by

**Obrázok 2.** Schéma celulórného cyklu SARS-CoV-2, prevzaté z (5).

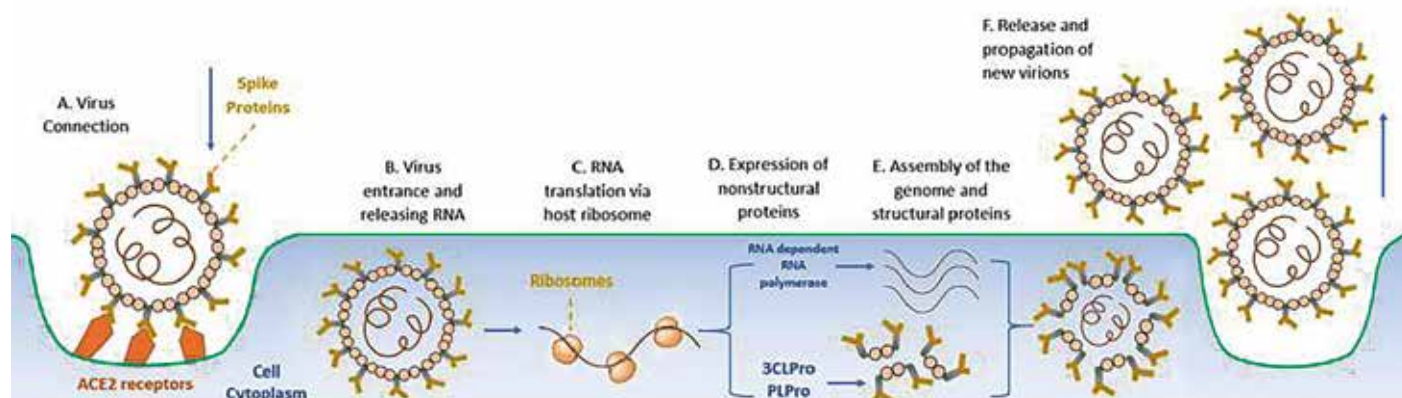
A. Virión sa pripája k ACE-2

B. Dochádza k internalizácii viriónu a uvoľneniu RNA

C. Replikácia viriónovej RNA na ribozómoch hostiteľskej bunky, čo vedie k expresii enzýmov nutných k replikácii RNA a zbaľovaniu proteínov

D. Proteíny 3CL-Pro a PL-Pro majú esenciálnu úlohu pri tvorbe neštruktúrnych proteínov nevyhnutných k tvorbe vírusových polyproteínov

E. Obalové proteíny a RNA sa spoja za vzniku nových viriónov, ktoré sú uvoľňované extracelulárne s cieľom infikovať ďalšie hostiteľské bunky



**Tabuľka 1.** Možné patogenetické mechanizmy neuropsychiatrických príznakov COVID-19 (prevzaté a upravené podľa 10)

Patogenetický mechanizmus	Popis	Neuropsychiatrický korelát
Priame poškodenie – hematogénne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prehnaná imunitná reakcia</li> <li>• cytokínmi indukované poškodenie HEB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalopatia</li> <li>• delírium a akútna zmätenosť</li> </ul>
Priame poškodenie – neurogénne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• predilekcia poškodenia čuchového epitelu, bulbus olfactorius a vagových centier</li> <li>• anterográdne a retrográdne šírenie sa vírusu pomocou dyneínu a kinezínu</li> <li>• štrukturálne poškodenie BG, koncového mozgu, kortexu a hypotalamu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anosmia</li> <li>• ageuzia, dysgeuzia</li> <li>• rôzne spektrum psychiatrických porúch</li> </ul>
Hypoxické poškodenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zhoršenie pľúcnych funkcií a pľúcny edém vyvolajú hypoxické poškodenie mozgu</li> <li>• mozgový edém, vazodilatácia, ischémia, vaskulárna kongescia</li> <li>• intrakraniálna hypertenzia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalopatia</li> <li>• somnolencia a kóma</li> <li>• cefalea</li> <li>• zmätenosť</li> </ul>
Imunologická dysregulácia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cytokínová búrka</li> <li>• systémová zápalová reakcia (SIRS)</li> <li>• up-regulácia oligodendrocytov a astrocytov</li> <li>• poškodenie HEB</li> <li>• narušenie neurotransmisie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalitída</li> <li>• ARDS, MODS</li> <li>• akútna psychotická porucha</li> <li>• epiparoxyzmy</li> </ul>
Migrácia imunologických buniek do CNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroinflamácia</li> <li>• aktivácia mikroglie</li> <li>• neurálne a gliálne bunky ako latentné „vírusové nosiče“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akútne a chronické neurologické a neuropsychiatrické prejavy</li> </ul>
Interakcia viriónu a ACE-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vaskulárne a endotelálne poškodenie</li> <li>• hyperkoagulácia, trombofilný stav</li> <li>• vzostup tlaku krvi (aHT)</li> <li>• mikroangiopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIA a CMP</li> <li>• trombembolizmus</li> <li>• riziko chronickej neurodegenerácie</li> </ul>
Autoimunita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• molekulárne mimikry (skrížená reakcia medzi myelínom, gliou a beta-2-glykoproteínom s epitopmi viriónu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• demyelinizácia</li> <li>• neuropatia a myopatia</li> <li>• Guillainov-Barrého syndróm</li> </ul>
Iné, nezaradené	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoká „vírusová latencia“ v CNS</li> <li>• nedostatok HLA v mozgu</li> <li>• homeostáza nervového tkaniva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perzistentné alebo relaps-remitujúce neurologické následky</li> <li>• chronické psychiatrické poruchy alebo ich relapsy a zhoršenia</li> <li>• reaktivácia epiparoxyzmov</li> </ul>

HEB – hematoencefalická bariéra; BG – bazálne gangliá; SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome; aHT – arteriálna hypertenzia; HLA – hlavný histokompatibilný systém; TIA – tranzitórny ischemický atak; CMP – cievná mozgová príhoda

mohlo naznačovať teóriu rozvoja respiračných príznakov a dyspnoe pri ochorení COVID-19 bez morfológických zmien v respiračnom systéme (15, 16).

Na základe známych údajov o iných patogénoch z minulosti a o SARS-CoV sú v tabuľke 1 uvedené možné patogenetické mechanizmy, podieľajúce sa určitou formou na patogenéze neurologických a neuropsychiatrických príznakov spojených s ochorením COVID-19.

### Neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19 – prehľad

Prvé prejavy s postihnutím CNS manifestujúce sa ako neurologické resp. neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19 boli opísané už v prvej vlne ochorenia COVID-19. Približne u 9 % pacientov sa vyskytla zmätenosť a u 4 % cefalea (11). V priebehu nasledujúcich týždňov až mesiacov bolo publikovaných viacero prác s dôrazom na neuropsychiatrickú symptomatológiu. Na základe štúdie 214 pacientov s COVID-19 sa neuropsychiatrické príznaky diferencovali na 3 skupiny, a to 1. centrálnu neuropsychiatrickú prejav, 2. periférnu resp. neuromuskulárnu

prejav a 3. psychické resp. psychologické prejavy pri COVID-19 (17). Najčastejšie sa vyskytujúcimi centrálnymi prejavmi podľa Maovej štúdie je vertigo a cefalea; periférnymi prejavmi sú dysgeusia, anosmia a myalgie. Medzi najčastejšie psychické resp. psychologické príznaky patrili anxieta, depresia a delírium. Na etiológii spektra neuropsychiatrických prejavov sa podieľa dysimunita, cytokínová búrka, trombofilný stav, koagulopatia a iné (10, 17). Menej častými prejavmi u COVID-19 sú ataxia, poruchy chôdze a encefalopatia s encefalitídou. V nasledujúcej tabuľke 2 sú podľa štúdie s vyše 9 000 pacientmi zhrnuté najčastejšie sa vyskytujúce neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19 (3).

Prehľadová štúdia podľa Garga et al. (2) so zameraním na neurologické manifestácie ochorenia COVID-19 rozdeľuje tieto prejavy do 4 skupín, a to podľa postihnutia CNS respektíve PNS (tabuľka 3). Detailný opis jednotlivých prejavov presahuje rámec tohto príspevku.

### Delírium a poruchy vedomia

Najmä u starších pacientov hospitalizovaných s pneumóniou pri COVID-19

**Tabuľka 2.** Najčastejšie neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19 (3)

Anxieta a príbuzné poruchy	4,6 %
Afektívne poruchy	3,8 %
Cefalea	3,7 %
Poruchy spánku, dyssomnia	3,4 %
Encefalopatia	2,3 %
Myalgie	2,0 %
Bolesť	1,8 %
Ageuzia, anosmia	1,2 %
CMP resp. TIA	1,0 %
Vertigo	0,9 %
Záchvaty	0,6 %
Polyneuropatia	0,6 %
Extrapiramídové prejavy a poruchy hybnosti	0,7 %
Poruchy nervových koreňov a plexov	0,4 %
Suicídálne ideácie/tendencie	0,2 %

CMP – cievná mozgová príhoda; TIA – tranzitórny ischemický atak

boli opakovane popísané poruchy vedomia kvalitatívneho aj kvantitatívneho charakteru, pričom spektrum týchto porúch variuje od miernej somnolencie až po kvalitatívnu poruchu s obrazom delíria (18). Riziko rozvoja delíria sa zvyšuje pri pacientovej polymorbidite, a to najmä pri výskyte premorbidnej deteriorácie intelektu (štrukturálne poškodenie mozgu), v preseníu až senu, pri rôznych metabolických poruchách, tiež pri retencii

**Tabuľka 3.** Spektrum neurologických prejavov pri COVID-19 (3)

CNS	PNS	
<b>Vzácné</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epilepsia</li> <li>• encefalitída</li> <li>• meningitída</li> <li>• meningoencefalitída</li> <li>• kortikosteroidy-responsívna encefalopatia</li> <li>• ADEM</li> <li>• encefalitída mozgového kmeňa</li> <li>• PRES</li> <li>• cerebrálna venózna trombóza</li> <li>• myelitída</li> </ul> <b>Časté</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insomniá</li> <li>• cefalea</li> <li>• metabolicko-hypoxická encefalopatia</li> <li>• CMP</li> </ul>	<b>Časté</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• myalgia</li> <li>• anosmia</li> <li>• ageuzia</li> <li>• amauroza, poruchy vízu</li> <li>• neuropatické bolesti</li> </ul>	<b>Vzácné</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• izolované obrny hlavových nervov</li> <li>• GBS</li> <li>• Millerov-Fischerov syndróm</li> <li>• faciálna diplégia</li> <li>• myozitída</li> <li>• rhabdomyolýza</li> </ul>
<small>ADEM – akútna diseminovaná encefalomyelitída; PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; CMP – cievna mozgová príhoda; GBS – Guillainov-Barrého syndróm</small>		

moču, pri obštipácii a pri prolongovanej hospitalizácii pacienta (19, 20). Obzvlášť vysoký výskyt deliriózných stavov sa vyskytuje pri paliatívnej starostlivosti pacientov s COVID-19, kde významnú úlohu zohrávajú patogenetické mechanizmy ako cytokínová búrka, hypoxia a desaturácia periférnej krvi s tkanivovou hypoxiou (16).

### Poruchy čuchu a chuti (anosmia, ageuzia)

Počas prvej vlny ochorenia COVID-19 boli opakovane opísané poruchy čuchu a chuti ako jedny z prvých a relatívne špecifických klinických prejavov COVID-19. Za patogenetický mechanizmus týchto porúch sa aktuálne považuje postihnutie bulbus olfactorius, prechod patogénu cez lamina cribrosa a infiltrácia príľahlého pyrifórného kortexu. Presné mechanizmy vedúce k anosmii a ageuzii však nie sú doteraz presne známe (10). Frekvencia výskytu anosmie a ageuzie pochopiteľne varíruje podľa štúdií, predpokladaná frekvencia je asi 12–32 %. Prejavy anosmie a ageuzie sa považujú za špecifické biomarkery ochorenia COVID-19 a za prediktory neskoršieho neurologického postihnutia (21, 22, 23).

### Akútna psychotická symptomatika

Existuje len veľmi malé množstvo kazuistík, ktoré popisujú rozvoj akútnej psychotickej poruchy. Je však pravdepodobné, že s masívnejším rozšírením ochorenia COVID-19 budú prípady akútnej

psychózy a psychotickej florídnej symptomatiky pribúdať. Je známe, že u pacientov s premorbídne diagnostikovaným endogénnym schizofrénym ochorením došlo pri infekcii SARS-CoV-2 k zhoršeniu prejavov schizofrénie a k zhoršeniu defektu osobnosti aj napriek dlhodobej antipsychotickej liečbe (24, 25). Sú však k dispozícii údaje o ochorení SARS, na základe ktorých je známe, že sa patogén SARS-CoV dokáže infiltrovať a proliferovať v štruktúrach limbického systému, čo následne vedie k manifestácii rôznych behaviorálnych porúch, vrátane psychotických alterácií. Riziko vertikálneho prenosu z pozitívnej matky s COVID-19 na plod s dopadom na jeho neuronálny vývoj nie je v súčasnosti známe (10, 26).

### Encefalitída a encefalopatia

Z historického pohľadu je zaujímavá von Economova encefalitída (*encephalitis lethargica*) s prejavmi somnolencie, poruchami správania, katatóniou, poruchami hybnosti a letargiou, ktorá bola opísaná v priebehu pandémie španielskej chrípky H1N1 v roku 1917 (27). Podobné prejavy encefalitídy a encefalopatie boli opísané aj pri klasickej chrípke a pri ochorení MERS (10). Patogeneticky je najpravdepodobnejším mechanizmom dysimunitná resp. autoimunitná reakcia. V prvej vlny ochorenia COVID-19 sa encefalitída a encefalopatia považovala skôr za vzácnu komplikáciu, avšak s rozšírením tohto ochorenia narastá aj počet týchto prípadov. Prvý prípad meningoencefalitídy pri COVID-19 po-

písal Moriguchi u pacienta s výskytom epileptických záchvatov, u ktorého MRI mozgu odhalilo hyperintenzívny signál bilaterálne v temporálnych lalokoch mozgu (28). V kazuistike pacienta s akútnou nekrotizujúcou hemoragickou encefalopatiou pri COVID-19 boli na MRI mozgu pozorované hyperintenzívne lézie v talamochoch, mediálnych oblastiach temporálnych lalokov a v subinzulárnych oblastiach (29). Za patogenetický mechanizmus encefalopatie/encefalitídy pri COVID-19 je považovaná cytokínová búrka vedúca k záplave prozápalových mediátorov a cytokínov ako IL-6, IL-8, IL-10 a IL-18, TNF-alfa, INF-gama a GM-CSF do cirkulácie. Tieto cytokíny následne indukujú rozvoj ARDS a MODS (11). Preexistujúca psychická porucha môže viesť k predĺženiu rekonvalescencie resp. môže viesť k chronickým neuropsychiatrickým následkom ochorenia COVID-19. V súčasnosti sa encefalopatia považuje za najzávažnejší akútny neurologický resp. neuropsychiatrický prejav ochorenia COVID-19 (10).

### Akútne cerebrovaskulárne príhody

Pravdepodobným mechanizmom podieľajúcim sa na prípadoch TIA/CMP u pacientov s COVID-19 je rozvoj trombofilného stavu, ktorý je výsledkom interakcie viriónu a ACE-2 exprimovaného na endotelových bunkách a na trombocytoch. Opakovane totiž boli opísané už v prvej vlny ochorenia COVID-19 prejavy najmä ischemických CMP (iCMP) u pacientov s respiračnými prejavmi. Vyššie riziko ich rozvoja bolo u starších a polymorbídnych pacientov, no boli opísané aj prípady iCMP u pacientov bez predošlých rizikových faktorov a bez závažných komorbidít (17, 30). V prípade ťažkého priebehu COVID-19 boli opísané aj opakované iCMP, na druhej strane zase asi 2,5x vyššie riziko rozvoja ochorenia COVID-19 u pacientov s prekonanou CMP (10). Okrem prejavov iCMP boli opísané aj prípady pľúcnej embólie pri hyperkoagulačnom stave (11). Vzhľadom k uvedenému je na zváženie pravidelné monitorovanie koagulácie v manažmente liečby pacientov s ochorením COVID-19, s cieľom predikcie rozvoja komplikácií asociovaných s trombofilným stavom (31).

## Možné neurologické a neuropsychiatrické následky pri COVID-19 – prehľad

Pandémia ochorenia COVID-19 trvá relatívne krátko na to, aby bolo možné spoľahlivo predikovať jej možné dlhodobé chronifikované neuropsychiatrické následky. Zároveň nepoznáme presné patogenetické mechanizmy, ktoré by predikciu uľahčili. Na základe historických poznatkov o iných vírusových pandémiách a epidémiách v minulosti (španielska chrípka, SARS, MERS a pod.) je možné aspoň sčasti predpovedať spektrum týchto následkov. Viaceré dlhodobé následky súčasného ochorenia COVID-19 sa môžu manifestovať až po niekoľkých rokoch od odznenia ochorenia. Na základe uvedeného je možné v budúcnosti predpokladať rozvoj a objavenie sa neuromuskulárnych ochorení, chronických psychiatrických porúch, neurodegeneratívnych ochorení a sekundárnej epilepsie (10).

### Neuromuskulárne ochorenia

Je všeobecne známe, že neuroinfekcie môžu spôsobovať rôzne myopatie, neuropatie, encefalitídy mozgového kmeňa a tiež Guillainov-Barrého syndróm (GBS), ktoré sa môžu manifestovať až po niekoľkých mesiacoch od ochorenia. Podobná situácia je aj v prípade ochorenia COVID-19. Opakovane bola opísaná demyelinizácia indukovaná SARS-CoV-2, priame neuronálne poškodenie, neuroinflatórny efekt a bunkami sprostredkovaná zápalová reakcia. Je teda možné u určitej skupiny pacientov s COVID-19 predpokladať rozvoj demyelinizujúcich ochorení, Guillainov-Barrého syndrómu, periférnych neuropatií a myopatií (10, 32, 33).

### Chronické psychiatrické ochorenia

Predpokladá sa celkové zhoršenie preexistujúcich psychiatrických porúch, obzvlášť afektívnych porúch, bipolárnej poruchy, bludových porúch, psychotických porúch a schizofrénie. Okrem uvedených bol opakovane popísaný nárast incidencie depresie, anxiety, adaptačných porúch, akútnej stresovej reakcie, somatizačných porúch a obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD). Pochopiteľne nie je presne známe, do akej miery sa na zhoršení resp. objavení sa týchto porúch

podieľajú socioekonomické, psychologické a iné faktory a do akej miery priamy vplyv vírusu. Recentné práce u pacientov s COVID-19 odhalili vyššiu incidenciu úzkostných a depresívnych porúch celkovo, a to u ľudí izolovaných v karanténe, u zdravotníckych pracovníkov, u ľudí v prvej línii a zároveň u rodinných príslušníkov týchto ľudí. Môžeme len predikovať ďalší vývoj prípadných psychických ťažkostí u spomínanej skupiny ľudí. Na základe dostupných údajov aj z minulosti (napr. vojnové konflikty, živelné katastrofy, epidémie a pandémie a pod.) môžeme predpovedať nárast incidencie psychických porúch, najmä posttraumatickú stresovú poruchu (PTSD), OCD a depresívne poruchy (10, 34).

### Neurodegeneratívne ochorenia

Teoreticky akýkoľvek vírus zo skupiny *Coronaviridae* môže s odstupom času indukovať neurodegeneratívny proces s následnou motorickou symptomatológiou označovanou ako *Parkinson-like* syndróm, keďže bolo preukázané koronavírusmi indukované poškodenie štruktúr bazálnych ganglií. Postakútne motorické prejavy sa môžu vyskytnúť teoreticky po akejkoľvek prebehnutnej neuroinfekcii, čo sa pozorovalo v minulosti aj pri von Economovej letargickej encefalitíde. Opačnou možnosťou je latentná perzistencia vírusu v nervovom systéme bez evidentne manifestovanej symptomatológie, čo však môže byť z dlhodobého hľadiska rizikovým faktorom pre rozvoj demencie (10).

### Epilepsia

Akýkoľvek patologický proces prebiehajúci v intrakraniálnom priestore môže indukovať vznik epileptických záchvatov bez ohľadu na to, či ide o morfológický (napr. zápal, edém), alebo metabolický podklad (napr. hypoxia). Rovnako stres a iné psychogénne faktory môžu viesť k vzniku epiparoxyzmov. Rizikovým faktorom je pochopiteľne preexistujúca primárna epilepsia a anamnéza akýchkoľvek sekundárnych epileptických záchvatov pred ochorením COVID-19. U pacientov s aktívne prebiehajúcim COVID-19, najmä pri jeho ťažšom priebehu, boli pozorované epileptické záchvaty tonicko-klonického typu aj s prechodom

do život ohrozujúceho *status epilepticus* (35, 36). V prípade zotavenia sa z ochorenia COVID-19 je možné z dlhodobého hľadiska predikovať rozvoj sekundárnych epileptických záchvatov fokálneho alebo generalizovaného typu, a to obzvlášť vtedy, ak došlo k určitému morfológicko-metabolickému postihnutiu CNS počas aktívneho ochorenia COVID-19 (10, 16).

### Zhrnutie a záver

Ochorenie COVID-19 spôsobené novým koronavírusom SARS-CoV-2 má v súčasnosti veľký celospoločenský, zdravotnícky a socioekonomický význam. Pri súčasných poznatkoch sa ochorenie považuje za multisystémové. Neurologické a neuropsychiatrické prejavy ochorenia COVID-19 nie sú v porovnaní s respiračnými alebo gastrointestinálnymi tie najčastejšie, avšak môžu výrazným spôsobom zhoršovať kvalitu života pacientov. Najčastejšie dochádza k delíriu, poruchám vedomia a k akútnym psychotickým poruchám. Patogeneticky sa na ich vzniku podieľa viacero mechanizmov s podielom dysimunitnej reakcie, cytokínovej búrky, dochádza však aj k priamemu postihnutiu nervového systému patogénom hematogénnym, resp. neurogénnym spôsobom. Neurologické a neuropsychiatrické prejavy pri COVID-19 môžu vznikáť de novo ako primárne poruchy pri poškodení nervového systému. Naopak, ochorenie COVID-19 môže viacerými patogenetickými mechanizmami súčasne indukovať zhoršenie preexistujúcej psychickej poruchy alebo neurologického ochorenia. Nemaľý podiel na celkovej kvalite života má aj dlhodobý stres, psychická záťaž a obavy z budúcnosti najmä u vulnerabilných ľudí, u ktorých sa môžu rozvinúť rôzne neurotické poruchy (PTSD, OCD, akútna stresová reakcia a iné). Z dlhodobého hľadiska a aj na základe historických poznatkov z minulosti o iných vírusových ochoreniach je možné predikovať postupné sa objavovanie nových klinických manifestácií s neurologickým alebo neuropsychiatrickým podkladom.

### Literatúra

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Updated 24 April 2020. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel>

- coronavirus-2019/events-as-they-happen. [Last assessed on 2020 Apr 29]
2. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India*. 2020; 68: 560-72.
  3. Nalleballe K, Onteddu SR, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, Yadala S, Veerapaneni K, Siddamreddy S, Avula A, Kapoor N, Mudassar K, Kovvuru S. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 88:71-74. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020
  4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
  5. Yonesi, Mahdi & Rezazadeh, Alireza. (2020). Plants as a Prospective Source of Natural Anti-viral Compounds and Oral Vaccines Against COVID-19 Coronavirus. doi: 10.20944/preprints202004.0321.v1
  6. Qi J, Zhou Y, Hua J, Zhang L, Bian J, Liu B, et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.04.16.045690.
  7. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;127:104371.
  8. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742.
  9. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260-3.
  10. Banerjee D, Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;54, 102350. doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102350
  11. Chan JFW, Zhang AJ, Yuan S, Poon VKM, Chan CCS, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis*. 2020 ciaa325
  12. Silva ACS, Moreira JM, Romanelli RMC, Teixeira AL. Zika virus challenges for neuropsychiatry. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2016;12, 1747.
  13. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr*. 2020:1-6.
  14. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol*. 2020. doi: 10.1111/ene.14277
  15. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020;201(10):1299-1300.
  16. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun*. 2020;87:18-22.
  17. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690.
  18. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect*. 2020;80(6):e14-e18.
  19. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, et al. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2020;65:47-53.
  20. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020:1-4.
  21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati D.R, et al. 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*. 2020:1-11.
  22. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020; 10(8):944-950. doi: 10.1002/alr.22587
  23. Vaira LA., Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head Neck*. 2020;42(6):1252-1258.
  24. Fischer M, Coogan AN, Faltraco F, Thome J. COVID-19 paranoia in a patient suffering from schizophrenic psychosis - a case report. *Psychiatry Res*. 2020;288:113001.
  25. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21.
  26. Subbarao K, Roberts A. Is there an ideal animal model for SARS? *Trends Microbiol*. 2006;14: 299-303.
  27. von Economo CF. Encephalitis lethargica; 1917:581-583.
  28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of Meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 55-58.
  29. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020:201187.
  30. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun*. 2020;87:115-119
  31. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, et al. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke*. 2020;51(6):1891-1895.
  32. Arciniegas DB, Anderson CA. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr. Psychiatry Rep*. 2004; 6 (5): 372-379.
  33. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun*. 2020; 87: 34-39.
  34. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J. Psychiatr*. 2020:102066.
  35. Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iran. Red Crescent Med. J*. 2020;22(3):e102828
  36. Sohal S, Mossammat M. COVID-19 presenting with seizures. *IDCases*. 2020: e00782

### Prehlásenie o konflikte záujmov

Autor prehlasuje, že v súvislosti s článkom neexistuje konflikt záujmov. Príspevok nebol honorovaný žiadnou farmaceutickou spoločnosťou ani iným grantovým mechanizmom.

### MUDr. Dávid Pospíšil

Odborný liečebný ústav psychiatrický,  
n.o. Predná Hora  
Muránska Huta, časť Predná Hora č. 126,  
049 01 Muráň