Оглядова стаття

Ukr Neurosurg J. 2022;28(1)
doi: 10.25305/unj. 243599

COVID-19: інфекція та неврологічні ускладнення

Лісяний М.І., Педаченко Є.Г.

Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 01.11.2021
Прийнята до публікації 04.01.2022

Адреса для листування:
Лісяний Микола Іванович, Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Висвітлено питання неврологічних ускладнень після коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), оскільки коронавіруси вражають не лише дихальну систему, а й інші органи та системи організму, зокрема можуть спричинити неврологічні порушення і захворювання. Існує мало доказів прямого механізму нейроінвазивності та нейротоксичності вірусу SARS-CoV-2. Обговорюються різні механізми проникнення коронавірусів у головний мозок – антероградний і ретроградний, нейрональне поширення, транскрипційний та гематогенний шляхи. Ретроградний/антероградний транспорт і транссинаптичне перенесення вірусу підтверджені дослідженнями *in vitro*, зокрема SARS-CoV-2 може проникати в центральну нервову систему крізь рецепторні клітини нюхового нерва. Потрапивши в нюхову цибулину, коронавірус може поширюватися в кору та інші мозкові структури, зокрема гіпокамп і спинний мозок. Проникнення вірусу в центральну нервову систему можливе також шляхом поширення по периферичних нервах, наприклад, по блукаючому, який іннервує легені та кишківник. Проникнення вірусу в центральну нервову систему крізь гематоенцефалічний бар'єр вважають одним із найчастіших шляхів. Є декілька можливих механізмів поширення SARS-CoV-2 крізь гематоенцефалічний бар'єр (циркуляція вірусних частинок у кровотоці, вірусний трансцитоз крізь ендотеліальні клітини судин і капілярів, інфікування вірусами лейкоцитів та перенесення ними вірусів крізь гематоенцефалічний бар'єр («троянський кінь»)) Однак переконливих доказів інфікування центральної нервової системи SARS-CoV-2 немає. Гіпоксія, спричинена цитокіновим штормом, і респіраторний дистрес призводять до порушення метаболізму мозку та розвитку неврологічних ускладнень. Триває дискусія щодо того, чи є неврологічні порушення первинними неврологічними симптомами або вторинними наслідками гострого респіраторного дистрес-синдрому та запалення.

Серед великої кількості порушень нервової системи виділяють п'ять основних видів з неврологічними ускладненнями, що тривало існують, пов'язаних з COVID-19: 1) енцефалопатії з делірієм/психозом, 2) запальні синдроми центральної нервової системи, зокрема енцефаліт, мієліт, гострий дисемінований енцефаломієліт, 3) ішемічні інсульти (половина з них з тромбоемболією легеневої артерії), 4) периферичні нейропатії, зокрема синдром Гієна–Барре і плечові плексопатії, 5) інші розлади центральної нервової системи.

Відзначено неповноту або суперечливість статистичних даних про неврологічні ускладнення після інфекції. Необхідне подальше вивчення всіх ранніх і віддалених виявів неврологічних порушень та хвороб при легких і безсимптомних виявах інфекції, гострому та Long COVID-19 і після вакцинації.

Ключові слова: *COVID-19; вірус SARS-CoV-2; нейротоксичність; неврологічні ускладнення*

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 є представником сімейства коронавірусів, що вражають людей. Із 7 вірусів 4 (NL63-CoV, HKU1-CoV, 229E-CoV і OC43-CoV) зазвичай спричиняють симптоми застуди («віруси нежитю»), а SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2 – пандемії (SARS – у 2002 і 2003 рр., MERS – у 2012 р.). Пандемію коронавірусної інфекції 2019 (COVID-19) пов'язують із вірусом SARS-CoV-2 [1].

SARS-CoV-2 – це β-коронавірус, який має близько 80% амінокислотних послідовностей, ідентичних таким SARS-CoV, і 50% амінокислотних послідовностей, ідентичних таким MERS-CoV [2]. Як і SARS-CoV, SARS-CoV-2 зв'язується з ферментативним доменом рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE-2), представленого на поверхні багатьох типів клітин організму (альвеолярні клітини, епітеліальні клітини кишківника, ендотеліальні клітини судин і нирок, імунні клітини (моноцити/макрофаги, лімфоцити), нейроепітеліальні клітини та нейрони) [3,4]. Після зв'язування шипового

Copyright © 2022 Лісяний М.І., Педаченко Є.Г.

Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

протеїну вірусу (S) з рецептором ACE-2 відбувається проникнення вірусу в клітину, механізм якого остаточно не з'ясовано [5–7]. SARS-CoV-2, незважаючи на подібність до інших ковідних вірусів, демонструє відмінності від них, зумовлені більшою спорідненістю зв'язування з рецептором ACE-2 [8]. Припускають, що S-протеїн SARS-CoV-2 більш позитивно заряджений, ніж такий SARS-CoV, а інтерфейс зв'язування ACE-2 має негативний електростатичний потенціал. Електростатична різниця забезпечує сильнішу взаємодію між цими білками [9,10]. Імовірно, підвищена афінність зв'язування S-протеїну може спричинити вищу вірулентність SARS-CoV-2 [11,12].

Відомо, що коронавіруси не завжди вражають лише дихальну систему. Вони можуть також уражати центральну нервову систему (ЦНС), що призводить до неврологічних порушень і захворювань. Немає доказів прямого механізму нейроінвазивності та нейротоксичності SARS-CoV-2 [13]. Окрім системних симптомів хвороби, таких як кашель, підвищення температури, ускладнення дихання, пацієнти можуть мати неврологічні порушення (головний біль, запаморочення, гіпосмія, міалгія, атаксія і судоми) [14,15]. Є велика кількість повідомлень про набряк мозку, часткову нейродегенерацію та енцефаліт у тяжких випадках COVID-19 [13,16,17]. Нейроінвазивна здатність продемонстрована для більшості β-коронавірусів (SARS-CoV [20], MERS-CoV [21], 229E-CoV [22], OC43-CoV [23] і HEV [24]). Хоча механізми нейроінвазії SARS-CoV-2 остаточно не з'ясовано, але з огляду на високу подібність вірусів та спільні шляхи зараження (наприклад, у SARS-CoV), аналогічний шлях проникнення вірусу в мозок може бути характерним і для SARS-CoV-2 [19]. У разі інфекції SARS-CoV-2 гіпосмія є одним із частих симптомів [16], що вказують на нюхову дисфункцію, ймовірно, через інфекцію нейрональних і ненейрональних клітин у нюховій системі, а також черепних нервів [26,27]. Припускають різні механізми проникнення коронавірусів у мозок, зокрема антероградний і ретроградний, нейрональне поширення, транскрипційний [8,16,19,28] та гематогенний [29] шлях. Ретроградний/антероградний транспорт і транссинаптичне перенесення вірусу підтверджені дослідженнями *in vitro*, в яких SARS-CoV-2 виявлено в сомі нейронів та нейритах з використанням органоїдів головного мозку людини [27]. SARS-CoV-2 може проникати в ЦНС крізь нюхові рецепторні клітини, які проходять крізь пластинку решітчастої кістки, контактуючи з нейронами другого порядку сферичних клубочків [28]. Проходження вірусу по нюховому нерву крізь пластинку решітчастої кістки отримало назву «транскрипційний шлях». Потрапивши в нюхову цибулину, коронавірус може поширюватися в кору та інші мозкові структури, зокрема гіпокамп і спинний мозок [23]. Також припускають, що вірус може проникати в ЦНС, поширюючись по периферичних нервах, наприклад, по блукаючому, який іннервує легені та кишківник [28]. Прямі докази поширення SARS-CoV-2 по блукаючому нерву відсутні. Слід провести додаткові дослідження в цьому напрямі.

Широко обговорюється гематогенний шлях проникнення вірусу в мозок. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – один з найчастіших шляхів проникнення вірусів у ЦНС [58]. Існує декілька можливих механізмів поширення SARS-CoV-2 крізь ГЕБ: циркуляція вірусних частинок у кровотоці [25,29], вірусний трансцитоз крізь ендотеліальні клітини судин і капілярів, інфікування вірусами лейкоцитів та перенесення ними вірусів крізь ГЕБ – добре описаний механізм, який отримав назву «троянський кінь» [31] та характерний для багатьох інших вірусів. Вірус, потрапляючи у судини, заноситься у мозок, і всередині мікросудин відбувається зв'язування вірусного S-протеїну та рецептора ACE-2 на ендотелії капілярів, що призводить до перенесення вірусу крізь базолатеральну мембрану [8,32]. Структурний аналіз показав, що вірусоподібні частки активно проходять крізь ендотеліальні клітини капілярів головного мозку, що дає підставу припустити, що гематогенний шлях є найімовірнішим шляхом проникнення SARS-CoV-2 [4]. Крім того, SARS-CoV-2 спричиняє системну запальну реакцію і цитокіновий шторм, що супроводжується значним порушенням проникності ГЕБ [30,33]. Порушення бар'єра може призвести як до проникнення вірусу, так і до інфікування ним імунних клітин, що спричиняє посилення запальної реакції [34]. Можливе інфікування периферичних лімфоцитів і макрофагів вірусом дає змогу використовувати їх як засоби поширення інфекції, полегшуючи проходження крізь ГЕБ у мозкові оболонки та судинне сплетення [30,35]. Цікаво, що здатність інфікувати лейкоцити (переважно моноцити/макрофаги) характерна і для інших коронавірусів, а саме для 229E-CoV і SARS-CoV [36,37]. Механізм «троянського коня» зазвичай передбачає екстравазацію інфікованих лейкоцитів у мозкові оболонки та спинномозкову рідину [38]. Однак переконливих доказів інфікування імунних клітин SARS-CoV-2 немає.

Гіпоксія, спричинена цитокіновим штормом, і респіраторний дистрес, спричиняють порушення метаболізму мозку та розвиток неврологічних ускладнень [29]. Триває дискусія щодо того, чи є неврологічні порушення первинними неврологічними симптомоми або вторинними наслідками гострого респіраторного дистрес-синдрому. Найчастіші неврологічні симптоми переважно неспецифічні та нетривалі (втрата нюху і смаку, головний біль, нездужання, міалгії і запаморочення). У разі середнього і тяжкого перебігу виникають гострі цереброваскулярні порушення (інсульти), порушення свідомості, пошкодження скелетних м'язів [39,40]. Ці ранні вияви можна розглядати як прямий вплив вірусу на ЦНС [19, 41]. На жаль, одужання від гострої інфекції не завжди означає повне зникнення вірусу. Якщо інфекція перейде в хронічну форму, то це може призвести до віддалених наслідків, зокрема хронічних неврологічних порушень і захворювання [29]. Деякі автори повідомляють про персистенцію коронавірусів у ЦНС та інші тканини організму [39]. Так, РНК MHV-CoV виявляли в головному мозку мишей навіть через 10–12 міс після інфікування. Хронічна демієлінізація ЦНС зберігається протягом 90 днів після інфікування вірусом, а в демієлінізованих аксонах вірус виявляють через 16 міс після зараження [43]. Ці експериментальні дослідження підтверджено клінічними спостереженнями. Так, нейротропна вірусна інфекція спричиняла загострення запальної

реакції в мозку, що призводило до енцефаліту або автоімунної реакції (тобто демієлінізації) у пацієнтів з COVID-19 [26,30]. Є публікації про випадки синдромів Гієна–Барре та Міллера–Фішера без виявлення SARS-CoV-2 у зразках спинного мозку, що підтверджує роль запальної і автоімунної реакції в неврологічних виявах [44,45]. Незалежно від того, чи зберігаються порушення імунної відповіді після завершення хвороби та звільнення організму від вірусу, можуть розвиватися неврологічні розлади, зокрема недоумство, депресія і тривога [46]. Хоча прямий зв'язок між SARS-CoV-2 та когнітивними порушеннями однозначно не доведено, вірусний нейротропізм і описані віддалені неврологічні вияви підтверджують цей можливий зв'язок. Так, повідомлялося про скарги на порушення когнітивних функцій після зараження SARS-CoV-2, зокрема через 10–35 днів після виписки з лікарні [41]. У низці когортних досліджень повідомлялося про зміну неврологічного і психічного статусу, наприклад, про розвиток енцефалопатії, енцефалітів, психозів у пацієнтів віком від 23 до 94 років, які переважали у пацієнтів літнього віку [48]. Досі не ясно, чи є неврологічні симптоми COVID-19 результатом нейрозапалення, спричиненого цитокіновим штормом та імунними порушеннями, або вибірковим ураженням вірусом деяких ділянок мозку. Однак ці пошкодження ЦНС і порушення імунної системи можуть значною мірою впливати на віддалені неврологічні наслідки, зокрема розвиток нервово-психічних розладів.

Збільшується кількість публікацій, присвячених неврологічним порушенням при COVID-19. Тому неможна навести точні статистичні дані про характер і частоту цих ускладнень. Багато публікацій мають суперечливий характер через малу кількість спостережень і неповне обстеження пацієнтів. У 2021 р. проведено метааналіз даних 44 статей, присвячених неврологічним ускладненням після інфекції, з аналізом вибірки із 13 480 пацієнтів усіх вікових груп з різним клінічним перебігом COVID-19. Середній вік пацієнтів становив 50,3 року. Із неврологічних ускладнень найчастіше реєстрували міалгію (22,2%), порушення смаку (19,6%), порушення нюху (18,3%), головний біль (12,1%), запаморочення (11,3%), енцефалопатію або когнітивну дисфункцію (9,4%), атаксії або порушення руху (2,1%). Близько 2,5% пацієнтів з COVID-19 страждали на гострі цереброваскулярні захворювання (ішемічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив і тромбоз венозного синуса головного мозку). Третина хворих (31,1%) серйозно постраждали, з них 20,6% були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Близько 37,4% осіб мали супутню патологію, 5,7% – неврологічне захворювання до інфекції. Перше місце серед ускладнень при тяжкому перебігу захворювання посідали біль у м'язах та клінічно значуще пошкодження м'язів, про що свідчив підвищений рівень креатинкінази і лактатдегідрогенази. Це може бути результатом прямої дії вірусу на скелетні м'язи, які експресують рецептор ACE-2 [50,51], або опосередкованою відповіддю на систему запальних реакцій, які виявляються цитокіновим штормом і пошкодженням м'язової тканини [52–55]. Припускають, що виникнення аносмії у пацієнтів з COVID-19 пов'язане з високою експресією генів, відповідальних за проникнення SARS-CoV-2, на епітеліальних клітинах слизової оболонки носа [51]. Ці дані можуть пояснити, чому порушення смаку та нюху іноді можуть бути єдиними ознаками або дуже ранніми симптомами COVID-19 [51,52]. Хоча можливі й інші пояснення, наприклад, набряк, порушення мікроциркуляції слизової оболонки, блокада передачі нервового сигналу тощо. Підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту і тромбозу венозного синуса [56] пояснюється різними механізмами – гіперкоагуляцією [57,58], високою системною запальною відповіддю, цитокіновим штормом, пошкодженням ендотелію судин [59], порушенням роботи серця, що призводить до церебральної емболії [60]. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі цереброваскулярних подій при COVID-19, потребують подальшого вивчення. Існує біологічне обґрунтування васкулопатії з пошкодженням SARS-CoV-2 ендотелію судинної мережі головного мозку і всього організму, що нагадує цереброваскулярні події типу коагулопатії, характерні для інсульту при сепсисі [49]. Для доведення цього слід провести комплексні дослідження з контрольними групами (пацієнти, госпіталізовані з COVID-19, але без цереброваскулярних порушень, та хворі з цереброваскулярними порушеннями без COVID-19).

Серед великої кількості порушень нервової системи виділяють п'ять основних видів з неврологічними ускладненнями, що тривало існують, пов'язаних з COVID-19: 1) енцефалопатії з делірієм/психозом за відсутності характерних змін на магнітно-резонансних томограмах або у ліквор, 2) запальні синдроми центральної нервової системи, зокрема енцефаліт, мієліт, гострий дисемінований енцефаломієліт, , який часто буває геморагічним, 3) ішемічні інсульти (половина з них з тромбоемболією легеневої артерії), 4) периферичні нейропатії, зокрема синдром Гієна–Барре і плечові плексопатії, 5) інші розлади центральної нервової системи [62]. Є також вказівки, що неврологічні порушення можуть виникати раніше за класичні ознаки COVID-19, такі як лихоманка, кашель, закладеність носа, тому потрібна своєчасна діагностика з урахуванням можливих неврологічних виявів COVID-19.

Аналіз 42 публікацій (кінець 2019 р. – початок 2020 р.) виявив 82 випадки COVID-19 із серйозними неврологічними ускладненнями [63]. У всіх пацієнтів були позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції мазків з носоглотки на наявність SARS-CoV-2, у 2 – ліквору. У 40 (48,8%) пацієнтів виявлено цереброваскулярні інсульти, у 23 (28,0%) –нервово-м'язові розлади, у 19 (23,0%) – ускладнення з боку ЦНС, пов'язані з інфекцією або запальним процесом головного мозку. Наслідки захворювань були різні: 27 (32,9%) пацієнтів одужали, 15 (18,3%) – мали хороші результати, 21 (25,6%) – погані результати, 15 (18,3%) – померли. Отже, у більше ніж 40,0% пацієнтів результати лікування неврологічних ускладнень були незадовільні. Віддалені наслідки пов'язаного з COVID-19 пошкодження і/або дисфункції нервової системи точно невідомі. У деяких повідомленнх [45,46] описано стійкі симптоми захворювання через декілька місяців після зникнення інфекції, зокрема

порушення нюху і/або смаку, хронічна втома і порушення розпізнавання. Віддалені ускладнення інфекції називають «післягострими» наслідками COVID-19 (PASC), або Long COVID. Прямих доказів таких ускладнень поки що мало. Схожі неврологічні порушення спостерігають і при інших вірусних інфекціях, які спричиняють неврологічні захворювання (вірус імунодифіциту людини, вірус гарячки Західного Нілу, герпес і пікорнавіруси). Не зовсім зрозуміло, чи вражає SARS-CoV-2 безпосередньо нейрони, чи інші клітини ЦНС, і якщо так, то чи буде знищений вірус у цих клітинах та ділянках мозку після «одужання» від COVID-19 [64]. При патологоанатомічному дослідженні тканин пацієнтів, які «видужали» від інфекції, але померли з інших причин, виявлено активний вірус у тканині легень [64]. Дані цього спостереження свідчать, що у деяких пацієнтів вірус не зникає з організму після «одужання», а зберігається в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, що підвищує ймовірність того, що SARS-CoV-2 може вислизнути від імунного нагляду і тривалий час існувати в організмі [64]. Якщо репликаційно-здатний вірус зберігатиметься в ЦНС після клінічного одужання, то це може мати серйозні наслідки для мозку. Навіть наявність абортивної інфекції або запальна реакція на вірус можуть негативно вплинути на функцію клітин. Наведені результати декількох літературних оглядів свідчать не лише про недостатність або суперечливість статистичних даних щодо неврологічних ускладнень після інфекції, а і про необхідність подальшого вивчення всіх ранніх і віддалених виявів неврологічних порушень та хвороб при COVID-19, уточнення механізмів їх розвитку і розробки способів лікування з урахуванням патогенезу та клінічних форм інфекції.

Таким чином, потребують вивчення багато питань, пов'язаних з неврологічними ускладненнями після COVID-19, зокрема щодо нейроінвазивних і нейротропних властивостей вірусу, механізмів прямої або опосередкованної дії вірусу на нервову систему, ролі нейрозапалення та імунопатологічних реакцій, характеру неврологічних порушень при легких і безсимптомних виявах інфекції, гострому і Long COVID-19 та після вакцинації.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Етичні норми

Стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не потрібно.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

Список літератури

1. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. J Neurol. 2020 Aug;267(8):2179-2184. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7. Epub 2020 May 26. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
3. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. Cell Mol Neurobiol (2020) 1–8. 10.1007/s10571-020-00947-7
4. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol. 2020 Jul;92(7):699-702. doi: 10.1002/jmv.25915. PMID: 32314810; PMCID: PMC7264598.
5. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. Virology. 2018 Apr;517:3-8. doi: 10.1016/j.virol.2017.12.015. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275820; PMCID: PMC7112017.
6. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? Neurologia (Engl Ed). 2020 Apr;35(3):170-175. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.03.001. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32299636; PMCID: PMC7136883.
7. Yang N, Shen HM. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. Int J Biol Sci. 2020 Mar 15;16(10):1724-1731. doi: 10.7150/ijbs.45498. PMID: 32226290; PMCID: PMC7098027.
8. Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jiménez L, Benito-Martín MS, Canales-Aguirre A, Matías-Guiu JA, Matías-Guiu J, Gómez-Pinedo U. Experimental Models for the Study of Central Nervous System Infection by SARS-CoV-2. Front Immunol. 2020 Aug 28;11:2163. doi: 10.3389/fimmu.2020.02163. PMID: 32983181; PMCID: PMC7485091.
9. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.
10. Amin M, Sorour MK, Kasry A. Comparing the Binding Interactions in the Receptor Binding Domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. J Phys Chem Lett. 2020 Jun 18;11(12):4897-4900. doi: 10.1021/acs.jpclett.0c01064. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32478523; PMCID: PMC7294866.
11. Hassanzadeh K, Perez Pena H, Dragotto J, Buccarello L, Iorio F, Pieraccini S, Sancini G, Feligioni M. Considerations around the SARS-CoV-2 Spike Protein with Particular Attention to COVID-19 Brain Infection and Neurological Symptoms. ACS Chem Neurosci. 2020 Aug 5;11(15):2361-2369. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00373. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32627524; PMCID: PMC7374936.
12. Gussow AB, Auslander N, Faure G, Wolf YI, Zhang F, Koonin EV. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jun 30;117(26):15193-15199. doi: 10.1073/pnas.2008176117. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32522874; PMCID: PMC7334499.
13. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635.
14. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, Wang H. Clinical manifestations and evidence of neurological

involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020 Oct;267(10):2777-2789. doi: 10.1007/s00415-020-09974-2. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529575; PMCID: PMC7288253.
15. Acharya A, Kevadiya BD, Gendelman HE, Byrareddy SN. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. J Neuroimmune Pharmacol. 2020 Jun;15(2):167-173. doi: 10.1007/s11481-020-09924-9. Epub 2020 May 23. PMID: 32447746; PMCID: PMC7244399.
16. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067.
17. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. J Neurol. 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630.
18. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
19. Zhang BZ, Chu H, Han S, Shuai H, Deng J, Hu YF, Gong HR, Lee AC, Zou Z, Yau T, Wu W, Hung IF, Chan JF, Yuen KY, Huang JD. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. Cell Res. 2020 Oct;30(10):928-931. doi: 10.1038/s41422-020-0390-x. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32753756; PMCID: PMC7399356.
20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32104915; PMCID: PMC7228394.
21. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. J Immunol. 2004 Sep 15;173(6):4030-9. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4030. PMID: 15356152.
22. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, McCray PB Jr. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. J Infect Dis. 2016 Mar 1;213(5):712-22. doi: 10.1093/infdis/jiv499. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486634; PMCID: PMC4747621.
23. Talbot PJ, Ekandé S, Cashman NR, Mounir S, Stewart JN. Neurotropism of human coronavirus 229E. Adv Exp Med Biol. 1993;342:339-46. doi: 10.1007/978-1-4615-2996-5_52. PMID: 8209751.
24. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. J Virol. 2018 Aug 16;92(17):e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18. PMID: 29925652; PMCID: PMC6096804.
25. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. J Comp Neurol. 2013 Jan 1;521(1):203-12. doi: 10.1002/cne.23171. PMID: 22700307; PMCID: PMC7162419.
26. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, Chance R, Macaulay IC, Chou HJ, Fletcher RB, Das D, Street K, de Bezieux HR, Choi YG, Risso D, Dudoit S, Purdom E, Mill J, Hachem RA, Matsunami H, Logan DW, Goldstein BJ, Grubb MS, Ngai J, Datta SR. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv. 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32937591.
27. Bullen CK, Hogberg HT, Bahadirli-Talbott A, Bishai WR, Hartung T, Keuthan C, Looney MM, Pekosz A, Romero JC, Sillé FCM, Um P, Smirnova L. Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. ALTEX. 2020;37(4):665-671. doi: 10.14573/altex.2006111. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591839.
28. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. Life Sci. 2020 Sep 15;257:118063. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118063. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32652139; PMCID: PMC7346808.
29. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065. PMID: 32469387; PMCID: PMC7484225.
30. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. Cell. 2020 Oct 1;183(1):16-27.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.028. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32882182; PMCID: PMC7437501.
31. Kim WK, Corey S, Alvarez X, Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. J Leukoc Biol. 2003 Nov;74(5):650-6. doi: 10.1189/jlb.0503207. Epub 2003 Aug 11. PMID: 12960230.
32. Dey J, Alam MT, Chandra S, Gupta J, Ray U, Srivastava AK, Tripathi PP. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1296-1303. doi: 10.1002/jmv.26521. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32964419.
33. Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, Liu K, Vuylsteke A, Xiang H, Guo X. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. Front Med. 2020 Oct;14(5):533-541. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5. Epub 2020 May 4. PMID: 32367431; PMCID: PMC7197033.
34. Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Wang SM, Manikam R, Raju CS, Sekaran SD. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. Acta Virol. 2018;62(1):16-27. doi: 10.4149/av_2018_102. PMID: 29521099.
35. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. Curr Opin Immunol. 2016 Feb;38:18-23. doi: 10.1016/j.coi.2015.10.008. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26590675; PMCID: PMC4715944.
36. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med. 2005 Aug 1;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828. Epub 2005 Jul 25. PMID: 16043521; PMCID: PMC2213088.
37. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, Talbot PJ. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. Virus Res. 2007 Dec;130(1-2):228-40. doi: 10.1016/j.virusres.2007.06.016. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17669539; PMCID: PMC7114174.
38. Barrantes FJ. Central Nervous System Targets and Routes for SARS-CoV-2: Current Views and New Hypotheses. ACS Chem Neurosci. 2020 Sep 16;11(18):2793-2803. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00434. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845609; PMCID: PMC7460807.
39. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020 Oct;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.

Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206.
40. 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. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
41. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. Brain Behav Immun Health. 2020 Dec;9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33111132; PMCID: PMC7581383.
42. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. Virology. 2006 Jun 5;349(2):335-46. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16527322; PMCID: PMC7111850.
43. Matthews AE, Weiss SR, Paterson Y. Murine hepatitis virus--a model for virus-induced CNS demyelination. J Neurovirol. 2002 Apr;8(2):76-85. doi: 10.1080/13550280290049534. PMID: 11935460; PMCID: PMC7095071.
44. 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. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267.
45. Groiss SJ, Balloff C, Elben S, Brandenburger T, Müttel T, Kindgen-Milles D, Vollmer C, Feldt T, Kunstein A, Ole Jensen BE, Hartung HP, Schnitzler A, Albrecht P. Prolonged Neuropsychological Deficits, Central Nervous System Involvement, and Brain Stem Affection After COVID-19-A Case Series. Front Neurol. 2020 Nov 5;11:574004. doi: 10.3389/fneur.2020.574004. PMID: 33224088; PMCID: PMC7674620.
46. 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 Jul;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18. PMID: 32437679; PMCID: PMC7234781.
47. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. Mol Neurobiol. 2021 Feb;58(2):564-575. doi: 10.1007/s12035-020-02152-5. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32990925; PMCID: PMC7523266.
48. 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. Lancet Psychiatry. 2020 Oct;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: Lancet Psychiatry. 2020 Jul 14;: PMID: 32593341; PMCID: PMC7316461.
49. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, Abu-Rub M. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2021 Mar 30;21(1):138. doi: 10.1186/s12883-021-02161-4. PMID: 33784985; PMCID: PMC8007661.
50. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
51. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020 May;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327758; PMCID: PMC8637938.
52. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):12-15. doi: 10.1177/0194599820926464. Epub 2020 May 5. PMID: 32366160.
53. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. Med Res Rev. 2015 May;35(3):437-63. doi: 10.1002/med.21343. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25764065.
54. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol. 2004 Jun;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560. PMID: 15141376; PMCID: PMC7167761.
55. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. J Bone Joint Surg Am. 2020 Jul 15;102(14):1197-1204. doi: 10.2106/JBJS.20.00847. PMID: 32675661; PMCID: PMC7508274.
56. Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger BA, Nimjee SM. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. J Neurointerv Surg. 2021 Mar;13(3):202-206. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016794. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33298508.
57. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? J Thromb Haemost. 2020 Sep;18(9):2191-2201. doi: 10.1111/jth.14994. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32619328; PMCID: PMC7361253.
58. Mankad K, Perry MD, Mirsky DM, Rossi A. COVID-19: A primer for Neuroradiologists. Neuroradiology. 2020 Jun;62(6):647-648. doi: 10.1007/s00234-020-02437-5. PMID: 32342126; PMCID: PMC7186113.
59. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
60. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. Circ Res. 2020 May 8;126(10):1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252591.
61. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Jul;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921. Epub 2020 May 15. PMID: 32422545; PMCID: PMC7227498.
62. 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. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020 Oct 1;143(10):3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240. PMID: 32637987; PMCID: PMC7454352.

63. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. J Neurol. 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630.
64. Yao XH, He ZC, Li TY, Zhang HR, Wang Y, Mou H, Guo Q, Yu SC, Ding Y, Liu X, Ping YF, Bian XW. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. Cell Res. 2020 Jun;30(6):541-543. doi: 10.1038/s41422-020-0318-5. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346074; PMCID: PMC7186763.