

An Overview of the Role of SARS-CoV-2 in the Occurrence of Central Nervous System Disorders and Mental Problems

Maryam Mohammadi¹, Ramin Ataee², Habib Valipour^{3*}

¹ *Department of Neurology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran*

² *Medicinal Plants Research Center, Mazndaran University of Medical Sciences, Sari, Iran*

³ *Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 2 February 2023 **Accepted:** 16 July 2023

Abstract

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is one of the deadliest viral diseases that has made serious problems in all aspects of human life since its emergence. The occurrence of neurological problems in the central nervous system (CNS) is one of the most dangerous and disturbing problems in patients with severe types of the disease, which can manifest in various forms including mental disorders, hemorrhagic and ischemic strokes, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), cerebral venous sinus thrombosis (CVST), general disorders of the CNS (such as seizures, meningitis, encephalitis), peripheral neuropathies (Guillen Barre syndrome and cranial neuropathies), and many post-infection consequences (long-term COVID-19). New findings show that the neural invasion of the SARS-CoV-2 into the CNS can occur through different mechanisms, including entering the olfactory nerve, vascular endothelial contamination, and passing infected leukocytes through the blood-brain barrier (BBB). Better attention and recognition of these disorders can reduce the morbidity and mortality rates of the disease, as well as help in reducing the problems related to patients so that they can return to normal life as soon as possible. Emphasizing the importance of proper clinical management of these disorders in survival and improving the life quality of patients with this disease, the current study reviews the most important findings of studies related to neurological and CNS disorders from COVID-19.

Keywords: COVID-19, Central Nervous System, SARS-CoV-2, Neurological Disorders.

مروری بر نقش SARS-CoV-2 در بروز اختلالات سیستم اعصاب مرکزی و مشکلات روانی

مریم محمدی^۱، رامین عطایی^۲، حبیب ولی پور^{۳*}

^۱ گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

^۲ مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

^۳ گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

چکیده

بیماری کووید-۱۹ یکی از مهلک‌ترین بیماری‌های ویروسی است که از زمان پیدایش آن همه ابعاد زندگی بشر را با مشکلاتی جدی مواجه کرده است. بروز عوارض عصبی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) یکی از خطرناک‌ترین و نگران‌کننده‌ترین مشکلات در بیماران مبتلا به انواع شدید این بیماری است که می‌تواند به شکل‌های مختلفی از جمله سکت‌های هموراژیک و ایسکمیک، سندرم انسفالوپاتی برگشت پذیر خلفی (PRES)، ترومبوز سینوس ورید مغزی (CVST)، اختلالات عمومی CNS (مانند تشنج، منژیت، و آنسفالیت)، نوروپاتی‌های محیطی (مانند سندرم گیلن باره و نوروپاتی‌های جمجمه) و همچنین عواقب پس از عفونت (کووید طولانی) و اختلالات روانی مختلف ظاهر کند. یافته‌های جدید حاکی از آن است که تهاجم عصبی ویروس SARS-CoV-2 به سیستم اعصاب مرکزی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله ورود به عصب بویایی، آلوده‌سازی اندوتلیال عروقی، و عبور لکوسیت‌های آلوده از سد خونی مغزی رخ دهد. توجه و شناخت بهتر این اختلالات می‌تواند در وهله اول نرخ مرگ و میر و شدت بیماری را کاهش دهد، همچنین می‌تواند در کاهش مشکلات مربوط به بیماران جهت بازگشت هرچه سریع‌تر آن‌ها به زندگی عادی کمک کند. با تاکید بر اهمیت مدیریت صحیح بالینی این اختلالات در بقا و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به این بیماری، مطالعه حاضر سعی دارد مهمترین یافته‌های مطالعات مربوط به اختلالات عصبی و CNS مرتبط با بیماری کووید-۱۹ را مرور کند.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، سیستم عصبی مرکزی، SARS-CoV-2، اختلالات عصبی.

مقدمه

کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی-۲ (SARS-CoV-2) یک بتا کرونا ویروس تک رشته‌ای سنس مثبت است که برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین گزارش شد. این کرونا ویروس جدید، همراه با SARS-CoV و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) متعلق به خانواده‌ای ویروسی به نام کروناویروسه هستند. کروناویروس‌ها، ویروس‌هایی بسیار بیماری‌زا هستند که از لحاظ ساختاری پوشیده و دارای RNA تک رشته‌ای هستند که ژنوم آن‌ها پروتئین‌های غیرساختاری، پروتئین‌های ساختاری و چندین پروتئین جانبی را رمزگذاری می‌کند (۱). ویروس‌های کرونایی انسانی از نظر تاریخی شامل چندین ویروس سرماخوردگی از جمله HKU hCoV-OC43 و E5 ۲۲۹ می‌باشند (۲). با این حال، طی دو دهه گذشته ویروس‌های کرونایی انسانی بسیار بیماری‌زایی از جمله SARS-CoV در سال ۲۰۰۲، که با ۸۰۰۰ مورد ابتلا در سراسر جهان و میزان مرگ حدود ۱۰٪ همراه بود، و همچنین MERS-CoV در سال ۲۰۱۲، که باعث ۲۵۰۰ مورد ابتلای تأیید شده و نرخ مرگ و میر ۳۶٪ بود، باعث بروز نگرانی‌هایی جدی برای بشر شده است (۳). عفونت با این کرونا ویروس‌های بسیار بیماری‌زا می‌تواند منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد شود، که ممکن است منجر به کاهش طولانی مدت عملکرد ریه، آریتمی قلبی و یا مرگ شود.

توالی یابی ژنوم SARS-CoV-2 مشخص کرد ویروس جدید ارتباط بسیار نزدیکی با SARS-CoV (۸۲٪ شباهت توالی) و در میزان کمتری با MERS-CoV (حدود ۵۰٪) دارد (۴). برای شروع تحقیقات هدفمند پس از شناسایی ویروس جدید، این توالی ژنوم رمزگشایی شده می‌تواند راه را برای شناسایی اهداف دارویی بر اساس مطالعات قبلی متمرکز بر SARS-CoV و MERS-CoV هموار کند. شناخت دقیق چرخه زندگی کروناویروس‌ها برای دستیابی به این هدف و یافتن و طراحی ساختارهای شیمیایی و داروهای موثر در آینده ضروری است (۵-۹). در مقایسه با MERS-CoV یا SARS-CoV، ویروس کرونایی جدید SARS-CoV-2 دارای میزان مرگ و میر کمتری است، اما با شدت بیشتری گسترش می‌یابد که مهار آن را دشوار می‌کند (۱۰). برای دستیابی به استراتژی‌های درمانی برای مقابله با عفونت‌زایی این ویروس و آسیب‌شناسی آن، مهم است که بدانیم چگونه این ویروس سلول میزبان را در حین عفونت آلوده می‌کند. توسعه دانش ما از این موضوع می‌تواند برای تولید داروهای جدید و استفاده مجدد از داروهای موجود مورد استفاده قرار گیرد.

عفونت‌زایی SARS-CoV-2

بررسی‌ها نشان داده است که SARS-CoV-2 برای ورود به سلول شرایط ورودی مشابه با SARS-CoV نیاز دارد. هر دو ویروس برای ورود به سلول به گیرنده سلولی ACE2 متصل می‌شوند (۱۱). در مطالعات اولیه در رابطه با مکانیسم‌های ورود

کرونا ویروس‌ها، ابتدا یک مسیر غیر اندوزومی برای ورود ویروس به سلول میزبان تصور می‌شد. اما در سال ۲۰۰۴ نشان داده شد که SARS-CoV پس از اتصال با غشای سلول میزبان وارد سلول می‌شود. فرآیند ایجاد عفونت SARS-CoV-2 با ورود ویروس به واسطه برهمکنش اسپایک گلیکوپروتئین ویروس با گیرنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین-۲ (ACE2) با کمک آنزیم ترانس ممبرین سرین پروتئاز-۲ سلول میزبان آغاز می‌شود (۱۲). در نتیجه شواهد اخیر مسیر اندوزومال را به عنوان مسیر اصلی ورود کرونا ویروس‌ها برای آلوده کردن سلول‌ها معرفی می‌کند. فعال شدن پروتئاز گلیکوپروتئین S برای ورود کروناویروس‌ها بسیار مهم است. نقش کاتپسین‌های لیزوزومی برای اتصال موثر ویروس به سلول میزبان و ورود از طریق اندوسیتوز ضروری است. SARS-CoV-2 همچنین برای عفونت موفقیت‌آمیز به کاتپسین L احتیاج دارد، چرا که برخی مطالعات نشان داده‌اند که مهار آن باعث کاهش ورود شبه ویروس‌های SARS-CoV-2 S به داخل سلول می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که کاتپسین L که یک آنزیم مهم لیزوزومی آندوپیتیداز است باید برای ترجیح SARS-CoV-2 S در ورود به لیزوزوم‌ها برای ورود به سلول بسیار مهم باشد (۱۳). پس از ورود ویروس به سلول میزبان، نوکلئوکپسید و ژنوم ویروس آزاد می‌شود. در این شرایط ریبوزوم‌های میزبان، چارچوب خوانش باز (Open reading frame) 1a/b را به دو پلی پروتئین (pp1a و pp1ab) ترجمه می‌کند که ۱۶ پروتئین غیر ساختاری (nsps 1-16) را کد می‌کنند، در حالی که ORF‌های باقی‌مانده پروتئین‌های ساختاری و جانبی را رمزگذاری می‌کنند. پلی پروتئین‌های pp1a و pp1ab توسط اثر دو پروتئاز 3CLpro و PLpro به پروتئین‌های غیرساختاری بالغ تبدیل می‌شوند (۱۴). هر دو آنزیم برای تکثیر ویروس و کنترل پاسخ سلول میزبان بسیار مهم هستند. بنابراین از آن‌ها به عنوان اهداف اصلی در تولید داروهای ضد ویروسی استفاده می‌شود. این آنزیم‌ها در شکافتن پلی پروتئین‌ها شرکت می‌کنند و در به نتیجه رسیدن فعالیت کمپلکس رونویسی-هماندسازی (Replication - transcription complex) نقش اساسی دارند (۱۵). 3CLpro یک دیمر تشکیل می‌دهد که هر مونومر خود شامل دو ناحیه، یعنی منطقه کاتالیزوری N-ترمینال و منطقه C-ترمینال است. در کروناویروس‌ها، فرایند همانندسازی با مونتاژ اجزای ویروس به داخل مجتمع محفظه میانی رتیکولوم اندوپلاسمیک جسم گلژی دنبال می‌شود و با اگزوسیتوز ویروس‌های جدید از سلول‌های آلوده تکمیل می‌شود (۱۶). توالی 3CLpro در SARS-CoV و SARS-CoV-2 دارای ۹۶٪ شباهت است و تفاوت جزئی بین دو آنزیم مربوط به سطح پروتئین‌ها است، بنابراین انتظار می‌رود مهارکننده‌های ضد 3CLpro مربوط به SARS-CoV بتوانند 3CLpro مربوط به SARS-CoV-2 را نیز مهار کنند (۱۷). استخراج ساختار کریستالی متعدد 3CLpro مربوط به ویروس SARS-CoV-2 شباهت

نقش مسیر سیگنالینگ p38 MAPK در بیماری

کووید-۱۹

اثرات التهابی شدید متعاقب عفونت‌زایی SARS-CoV-2 در ریه‌ها و قلب و سیستم عصبی، منبع اصلی بیماری و مرگ و میر در کووید-۱۹ است (۳۱). p38 MAPK یکی از اعضای مهم خانواده آنزیم‌های کینازی است که اولین بار به خاطر نقش آن در بروز التهاب و تنظیم بیوستز سیتوکین‌های پیش التهابی، IL-1 و TNF α مورد توجه قرار گرفت. نقش این مسیر قبلاً در مدل‌های حیوانی آسیب حاد ریه و آسیب میوکارد بررسی شده است (۳۲،۳۳). امروزه به خوبی مشخص شده است این مسیر نقشی اساسی در ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-6 دارد و در آسیب حاد ریوی و اختلال عملکرد میوکارد نقش دارد (۳۴). پاسخ التهابی شدید در عفونت کووید-۱۹ ممکن است ناشی از فعالیت نامتناسب مسیر p38 باشد که مکانیسم آن توسط برخی فرضیه‌ها توضیح داده شده است. بر این اساس، ابتدا فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در هنگام ورود ویروس SARS-CoV-2 از بین می‌رود یا کاهش می‌یابد. ACE2 در ریه‌ها و قلب بسیار بیان شده و آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین ۱-۷ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین II از طریق فعال‌سازی p38 MAPK، فعالیت التهابی و انقباض عروقی را سبب می‌شود، که توسط آنژیوتانسین ۱-۷ برای کاهش فعالیت p38 تعدیل می‌شود. از دست رفتن ACE2 در هنگام ورود ویروس SARS-CoV-2 سبب می‌شود تعادل طبیعی مسیر آنزیمی مذکور به سمت فعال‌سازی شدید و نامتعرف سیگنالینگ p38 MAPK از طریق افزایش غیرطبیعی فعالیت آنژیوتانسین II سوق یابد (شکل ۴) (۳۵). علاوه بر این، در مطالعات گذشته نشان داده شده است که SARS-CoV فعالیت p38 را از طریق یک پروتئین ویروسی به طور مستقیم تنظیم می‌کند، شبیه به سایر ویروس‌های تنفسی RNA که ممکن است از فعالیت p38 برای ارتقا همانندسازی استفاده کنند (۳۶،۳۷). با توجه به همسانی بین SARS-CoV و SARS-CoV-2، دومی ممکن است مکانیسم مشابهی را به کار گیرد. بنابراین SARS-CoV-2 با فعال کردن مستقیم p38 و کاهش تنظیم مسیر بازدارنده اصلی، می‌تواند التهاب قریب‌الوقوع را القا کند، در حالی که همزمان از فعالیت p38 برای تکثیر استفاده می‌کند. فعال‌سازی نامتعرف این مسیر می‌تواند روی سیستم اعصاب مرکزی تأثیرات مخربی داشته باشد.

امروزه برخی از دانشمندان تحلیل می‌کنند که مسیر p38 MAPK می‌تواند به عنوان یک هدف امیدبخش برای درمان کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد (۳۵). با در نظر گرفتن اثرات فعال‌سازی نامتعرف این مسیر در بروز واکنش‌های شدید التهابی بعد از آلوده شدن به SARS-CoV-2، ترکیباتی که به صورت همزمان دارای اثرات ضد ویروسی و همچنین اثرات مهارکنندگی علیه فعال‌سازی این مسیر هستند را می‌توان به عنوان ترکیبات امیدبخش برای درمان کووید-۱۹ در نظر گرفت. ترکیبات طبیعی

ساختاری بالای دو آنزیم مذکور را تأیید می‌کند.

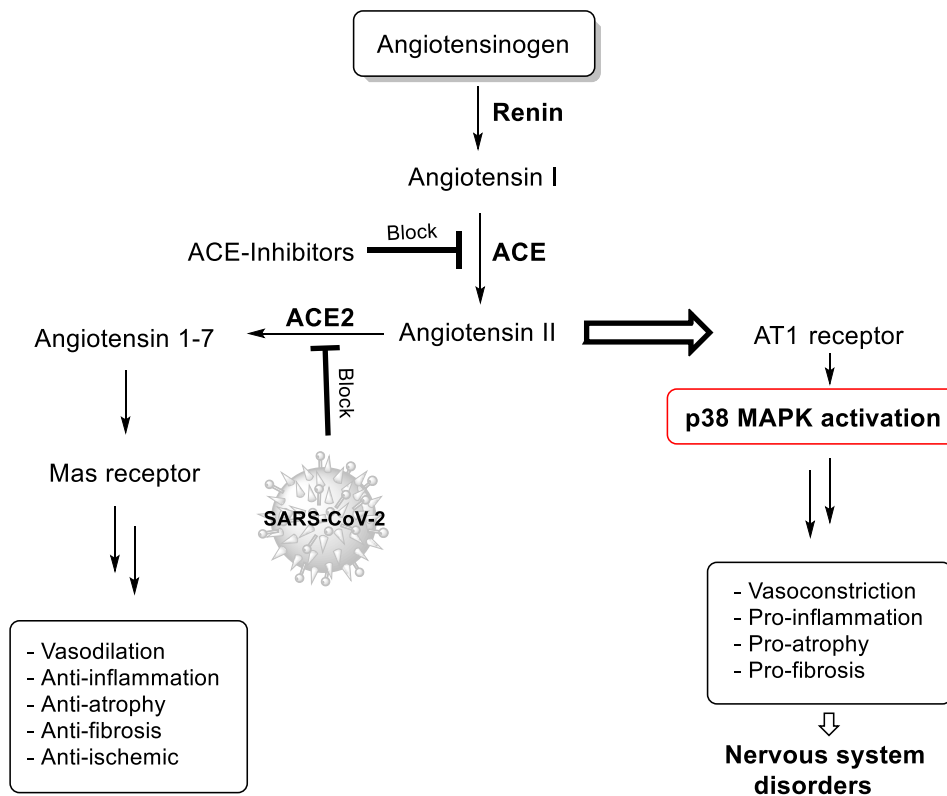
در مجموع، تمام آنزیم‌ها و پروتئین‌های درگیر در تکثیر و همانندسازی SARS-CoV-2 و همچنین امکانات سلول‌های میزبان که مورد استفاده این ویروس قرار می‌گیرند، از اهداف بالقوه دارویی در جستجوی گزینه‌های درمانی برای SARS-CoV-2 هستند. در مطالعات اخیر پیرامون یافتن داروهای موثر برای درمان کووید-۱۹، شاید بتوان 3CLpro را محبوب‌ترین هدف مبتنی بر ویروس SARS-CoV-2 دانست که بیش از سایر اهداف مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. اخیراً گزارش شده است ترکیبات با منشا طبیعی معروفی مانند شیکونین و بایکالترین نیز دارای اثرات مهارتی قابل توجهی علیه آنزیم مذکور هستند و ساختار کریستالی این ترکیبات به صورت متصل در جایگاه فعال 3CLpro در بانک اطلاعات پروتئین‌ها (<https://www.rcsb.org>) دسترس قرار گرفته است (۱۸،۱۹). از آنجائی که این ترکیبات مشتقات ساختاری بیشماری دارند (۲۱،۲۰)، می‌توانند به عنوان گنجینه‌ای از ترکیبات در دسترس در مطالعات آینده برای یافتن ترکیبات موثرتر مهارکننده مورد SARS-CoV-2 استفاده قرار گیرند.

نوروتروپیسم SARS-CoV-2

نوروتروپیسم (Neurotropism) ویروسی اصطلاحی است که به توانایی تهاجم و زندگی ویروس‌ها در بافت عصبی اشاره دارد و معمولاً برای توصیف توانایی ویروس‌ها در آلوده کردن بافت عصبی استفاده می‌شود (۲۲). تهاجم عصبی ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند از طریق مکانیسم‌های بالقوه مختلف، از جمله انتقال ترانس سیناپسی، ورود به عصب بویایی، آلوده‌سازی اندوتلیال عروقی، و عبور لکوسیت‌ها از سد خونی مغزی (BBB) رخ دهد (۲۵-۲۳). در روش انتقال ترانس سیناپسی، پیشنهاد شده است که ویروس به روش رتروگراد (Retrograde manner) آگروسیتوز و اندوسیتوز یک بار در سراسر شکاف سیناپسی حرکت می‌کند و سپس از طریق انتقال سریع آکسونی در امتداد میکروتوبول‌ها به سلول‌های عصبی منتقل می‌شود (۲۶،۲۷). اپیتلیوم بویایی، یکی دیگر از مناطق پیشنهاد شده برای تهاجم ویروس است که از طریق آن ویروس اجازه می‌یابد تا از طریق محل کریبریفرم (Cribriform) به عصب بویایی و سپس پیاز بویایی در CNS گسترش یابد. سلول‌های اندوتلیال، که گیرنده‌های ACE2 را در سراسر بدن از جمله در مغز بیان می‌کنند، می‌توانند به SARS-CoV-2 آلوده شوند، لذا همه مویرگ‌ها و سلول‌های گلیال در CNS به صورت بالقوه قابلیت آلوده شدن دارند (۲۸). علاوه بر این، ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند نفوسیت‌های T را آلوده کند و سپس از طریق آن می‌تواند از BBB عبور کرده و سیستم CNS را آلوده کند (۲۹،۳۰). در مجموع مکانیسم کامل چگونگی عبور SARS-CoV-2 از سد خونی مغزی هنوز به طور کامل مشخص نشده است.

است (۴۲). اثرات تحریکی قوی این آکالوئید روی فعال‌سازی مسیر p38 MAPK سبب شده است برخی مطالعات عوارض قلبی محدود کننده مصرف این دارو را مرتبط با این فعالیت (فعال‌سازی مسیر p38 MAPK) در نظر بگیرند، لذا برای استفاده در دزهای بالاتر و موثرتر این دارو و کاهش عوارض جانبی آن اخیراً پیشنهاد شده است که امتین در درمان بیماران کووید-۱۹ به صورت همزمان با مهارکننده‌های p38 MAPK مانند لوزمپیمود (Dilmapiomod) و یا دیلمپیمود (Dilmapiomod) تجویز گردد (۴۳).

پاپاورین، کلریتین، تاشینون IIA، پینوسمبرین و مشتقات متعددی از آکالوئیدهای ایزو کینولینی از جمله مهمترین ترکیبات مهارکننده مسیر p38 MAPK دارای اثرات ضد ویروسی گسترده هستند که در مطالعات اخیر قابلیت‌های درمانی آن‌ها علیه بیماری کووید-۱۹ مورد ارزیابی قرار گرفته است (۳۸-۴۱). آکالوئید امتین یکی دیگر از قوی‌ترین مهارکننده‌های SARS-CoV-2 با مقادیر EC₅₀ زیر میکرومولار است که اثرات چشمگیر آن علیه ویروس مذکور در مطالعات متعددی مورد توجه قرار گرفته است، اما متأسفانه دارای اثرات تحریکی روی فعال‌سازی مسیر p38 MAPK



شکل-۱. مکانیسم احتمالی عفونت‌زایی SARS-CoV-2 از طریق مهار آنزیم ACE2 و متعاقب آن افزایش شدید فعالیت آنژیوتنسین-۲ که منجر به فعال‌سازی نامتعارف و شدید مسیر سیگنالینگ p38 MAPK و متعاقب آن سبب بروز عوارض CNS می‌شود (۱).

که اخیراً روی بیماران بستری در بیمارستان انجام شد، درد عضلانی (Myalgias) شایع‌ترین علامت غیراختصاصی گزارش شده است که به طور قابل توجهی بیشتر در عفونت‌های غیر شدید نسبت به عفونت‌های شدید کووید-۱۹ ظاهر می‌شود. علاوه بر این، میالژیا، همراه با سایر علائم غیراختصاصی مانند سردرد و سرگیجه، در اوایل دوره بیماری به طور متوسط ۳/۸ روز پس از شروع ظاهر می‌شود (۴۷). بروز سردرد یکی دیگر از ویژگی‌های رایج اولیه یا تظاهرکننده این بیماری است و به نظر می‌رسد شبیه به آن چیزی است که همراه با بسیاری از سندرم‌های ویروسی وجود دارد. سردرد در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بیشتر از هفتاد و دو ساعت طول می‌کشد و غالباً در مردان رخ می‌دهد (۴۸). متأسفانه، در موارد نادر، سردرد یک علامت خوش‌خیم نیست و

اختلالات CNS مرتبط با بیماری کووید-۱۹

از آنجایی که بیماری کووید-۱۹ یک بیماری جدید است که هیچ سابقه بروزی در جوامع در گذشته نداشته است، لذا از ابتدای بروز این بیماری مراکز درمانی سعی در ثبت دقیق علائم همراه این بیماری داشته‌اند. از جمله علائمی که حین ابتلا به این بیماری به خوبی مورد بحث قرار گرفته اند، از دست رفتن بویایی (Anosmia) و همین‌طور از دست رفتن چشایی (Ageusia) است. در حالی که شدت شیوع در بیماران مختلف متفاوت است، آنوسمی و آجوسی در ۵۳٪ و ۴۴٪ از بیماران در یک مطالعه گزارش شده است (۴۴). این علائم اغلب اولین و گاهی تنها علائم دوره بیماری هستند. برخلاف سایر بیماری‌های تنفسی، آنوسمی در کووید-۱۹ در غیاب تورم بینی (Rhinitis) رخ می‌دهد (۲۹،۴۵،۴۶). در مطالعه‌ای

همکاران، در یک کلینیک پس از کووید-۱۹ در نورث وسترن انجام شد، به نظر می‌رسد کووید طولانی مدت در زنان با نسبت بیش از دو برابر شایع‌تر است، که مشابه سایر بیماری‌های خودایمنی مانند مولتیپل اسکلروزیس است (۵۷).

اختلال عملکرد شناختی پس از کووید-۱۹ ممکن است تحت تاثیر چندین عامل باشد. به طور معمول در بیمارانی که به شدت بیشتری مبتلا به کووید-۱۹ بوده‌اند و بستری‌های طولانی مدت در بیمارستان داشتند، اختلال شناختی باقی مانده پس از بهبودی بیشتر و شایع‌تر است (۵۸). مه مغزی (Brain fog) حالتی خاص از عوارض بیماری کووید-۱۹ است که با سردرگمی، فراموشی و عدم تمرکز و وضوح ذهنی مشخص می‌شود. این اختلال در حالات طولانی مدت این بیماری با نرخ ۸۱٪ در یک کلینیک تخصصی پس از کووید گزارش شده است. به طور عینی، مشخص شده است که بیماران از نظر توجه و حافظه فعال به شکل قابل توجهی عملکردی بدتر نسبت به دوران قبل از ابتلا پیدا می‌کنند، که به نوبه خود بر کیفیت زندگی آنان تأثیر منفی می‌گذارد (۵۹). شواهد مربوط به مه مغزی در کووید طولانی مدت در اسکن‌های توموگرافی انتشار فلورودوکسی گلوکز- پوزیترون به عنوان یک حالت هیپومتابولیک در قشر سینگولیت (Cingulate cortex) مشاهده شده است (۶۰). از نظر مکانیسمی، به نظر نمی‌رسد SARS-CoV-2 عفونت و بروسوی عصبی مداوم و گسترده ایجاد کند. تجزیه و تحلیل رونویسی سلول‌های پارانشیمی و سلول‌های سدی مانند گلیا و مشیمیه در نمونه‌های کالبد شکافی بیماران نشان می‌دهد که افزایش بیان ژن‌های التهابی به‌ویژه اینترفرون در مغز بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد که قبلاً گزارش شده است این فاکتورها با اختلال عملکرد شناختی مربوط به افزایش سن مرتبط است (۶۱). شواهد بیشتر از اختلال در تنظیم سیستم ایمنی در طول عفونت‌های حاد کووید-۱۹ مرتبط با پروفایل سلول‌های B بیماران بدحال حکایت دارد. مطالعات نشان می‌دهد در این بیماری فعال شدن و تکثیر سلول‌های B خارج فولیکولی همانطور که در بیماری‌هایی مانند لوپوس و تولید آنتی بادی‌های آنتی فسفولیپیدی که ترومبوزها را تقویت می‌کنند وجود دارد (۶۲،۶۳).

انسفالوپاتی

انسفالوپاتی یک اصطلاح گسترده است که به بروز تغییرات در عملکرد عمومی مغز اشاره می‌کند که طیفی از حالات بی‌قراری تا گیجی و خواب‌آلودگی را در بر می‌گیرد و بیشتر مترادف با هذیان گویی است. این اختلال شایع‌ترین تظاهر بالینی در عفونت شدید کووید-۱۹ است که با افزایش شدت بیماری بیشتر رخ می‌دهد. در یک مطالعه بروز انسفالوپاتی در بیماران کووید-۱۹ را ۲۸ درصد گزارش کرده است (۶۴). در حالی که در بیماران بدحال مشاهده این عارضه به حدود ۵۰ درصد و یا حتی بیشتر می‌رسد (۵۰،۶۵). بروز انسفالوپاتی در عفونت کووید-۱۹ احتمالاً یک پیامد چندعاملی است که می‌تواند از اختلال متابولیک، هیپوکسی، و عوارض داروها

ممکن است ناشی از بیماری عروق مغزی مرتبط با کووید-۱۹ یا مننژوانسفالیت (Meningoencephalitis) باشد. اختلالات حرکتی یکی دیگر از مشکلات عمومی در بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان است که بیشتر این بیماری با پرش یا حرکت سریع و غیرارادی عضله (میوکلونوس) همراه بوده است (۴۹).

علاوه بر علائم عمومی کووید-۱۹ که در بالا به صورت خلاصه اشاره شد، این بیماری می‌تواند با علائم و نشانه‌های عصبی فراوانی مانند تظاهرات پاتولوژیک مرتبط با عروق مانند سکتته‌های هموراژیک و ایسکمیک، سندرم انسفالوپاتی برگشت‌پذیر خلفی (PRES)، ترومبوز سینوس ورید مغزی (CVST)، اختلالات عمومی CNS (مانند تشنج، منژیت، آنسفالیت)، تا نوروپاتی‌های محیطی (سندرم گیلن باره و نوروپاتی‌های جمجمه) و عواقب پس از عفونت (کووید طولانی) بدون توجه به شدت بیماری، تظاهر کند. اکثر مطالعات نشان می‌دهند که درگیری عصبی در بیماری کووید-۱۹ در بیماران مسن‌تر، اغلب با سابقه قبلی اختلال عصبی، و اغلب در بیماران با عوامل خطر عروقی رخ می‌دهد (۵۰). به نظر می‌رسد درگیری عصبی به طور یکنواخت با پیامدهای بدتر از جمله افزایش بستری در ICU، افزایش مرگ و میر و افزایش ناتوانی در بازماندگان مرتبط باشد. اگرچه برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سندرم‌های عصبی به بیماران بدحال محدود نمی‌شود (۵۱). ما در این مطالعه سعی داریم اختلالات مربوط به سیستم CNS مرتبط با کووید-۱۹ را مورد توجه و ارزیابی قرار دهیم.

عوارض عصبی طولانی مدت کووید-۱۹

شناخت مسیر بهبودی عوارض عصبی کووید-۱۹ از جمله موضوعات مهم برای تحقیق است. یک نگرانی خاص در مورد عوارض کووید طولانی مدت در بیماران وجود دارد که با خستگی شدید، سردرد، اختلال شناختی ذهنی، اختلالات خلقی و اختلالات خواب مشخص می‌شود که بیش از ۴ هفته پس از فاز حاد بیماری ادامه می‌یابد (۵۲،۵۳). به نظر می‌رسد این مشکل مستقل از شدت بیماری حاد است و ممکن است در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 تایید شده و یا بدون آن رخ دهد. برخی محققین کووید طولانی مدت را مشابه با آنسفالومیلیت میالژیک یا سندرم خستگی مزمن می‌دانند که اغلب با ویروس اپشتین بار (EBV) مرتبط است، و برخی محققین دیگر شواهدی از اختلال عملکرد اتونومیک یادآور سندرم تاکی کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) یافته‌اند (۵۴،۵۵). اخیراً یک مطالعه آینده‌نگر گزارش کرده است که از بیمارانی که پس از بهبودی از کووید-۱۹ از بیمارستان مرخص شده‌اند، حدود ۸۷ درصد تداوم حداقل یک علامت از جمله تنگی نفس، آنوسمی، سردرد و اختلال چشایی را گزارش کرده‌اند که از میان این علائم، شایع‌ترین علامت تنگی نفس بود (۵۶). اگرچه بسیاری از بیماران مبتلا به کووید طولانی مدت ارزیابی تشخیصی گسترده‌ای را انجام داده‌اند، یافته‌ها اغلب منفی یا غیراختصاصی هستند. در یک مطالعه توسط Graham و

آن‌ها در بخش اورژانس مثبت شده است، حدود ۱٪ تنها تشنج را به عنوان علامت اصلی خود داشتند (۷۷). در بیشتر موارد تشنج‌های گزارش شده در بیماران بستری در بیمارستان مشخص شده است بیماران سابقه صرع یا سایر اختلالات عصبی قبلی دارند که ممکن است آن‌ها را مستعد تشنج کند. با این حال، شروع جدید تشنج همراه با عفونت کووید-۱۹ گزارش شده است. برخی مطالعات گزارش می‌دهند این بیماری می‌تواند باعث تظاهرات عصبی مانند بروز تشنج شود، لذا پیشنهاد می‌دهند در بیمارانی که تشنج‌های تازه شروع شده و وضعیت ذهنی تغییر یافته همراه با علائم بالینی معمول کووید-۱۹ دارند، آزمایش ویروس SARS-CoV-2 انجام شود (۷۸). در یک سری از موارد با عفونت خفیف کووید-۱۹، یک بیمار الکتروانسفالوگرافی (EEG) داشت که ناهنجاری‌هایی از جمله اختلال عملکرد دوطرفه بدون ترشحات صرعی را سه هفته پس از تظاهرات اولیه نشان می‌داد (۷۹). در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که با هوشیاری تغییر یافته در ICU هستند و تحت نظارت طولانی مدت EEG قرار می‌گیرند، تشنج‌های الکتروگرافیک مشاهده شده است (۴۵).

حاصل مطالعات جدید این است که تشنج‌های تازه شروع شده در بیماران بدحال مبتلا به کووید-۱۹ باید به عنوان تشنج حاد علامت‌دار در نظر گرفته شود، و بنابراین، درمان طولانی مدت داروی ضد تشنج (ASM) در اغلب موارد نیاز نیست، مگر اینکه تشنج بعدی رخ دهد (۸۰). با این حال، پزشک معالج باید سعی کند علت تشنج را مشخص کند و علت آن را بلافاصله و به طور مناسب مدیریت کند. تحقیقات دقیق بالینی، عصبی، تصویربرداری و الکتروفیزیولوژیک و تلاش برای جداسازی SARS-CoV-2 از CSF ممکن است نقش این ویروس را در ایجاد تشنج در این بیماران روشن کند.

اختلالات عروق مغزی

چرخه عفونت‌زایی و همانندسازی SARS-CoV-2 با تعامل بین پروتئین S ویروسی و گیرنده عملکردی آن از سلول‌های میزبان، گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) شروع می‌شود. این گیرنده روی پنوموسیت‌ها و ماکروفاژها و همچنین روی سطح سلول‌های اندوتلیال شریانی و عضلات صاف تقریباً همه اندام‌ها، به ویژه ریه‌ها، قلب، و کلیه‌ها وجود دارد و نقش کلیدی در تنظیم فشارخون و گردش آن دارد. نکته مهم این است که SARS-CoV-2 تمایل بیشتری به ACE2 انسانی در مقایسه با SARS-CoV-1 دارد (۸۱). به نظر می‌رسد حفظ سطوح طبیعی ACE2 در ریه میزبان برای مبارزه با بیماری التهابی ریه مفید باشد (۸۲). در واقع، ACE2 آنژیوتانسین II را برای تولید آنژیوتانسین ۱-۷ هیدرولیز می‌کند. افزایش سطح گردش آنژیوتانسین II که به طور بالقوه ناشی از کاهش تنظیم ACE2 با واسطه کووید-۱۹ با بار ویروسی و آسیب ریه مرتبط است (۸۳). با تاثیر مخرب ویروس مذکور بر ACE2، سطوح آنزیم آنژیوتانسین II به صورت غیرعادی افزایش

متاثر باشد، اما شواهد علمی حاکی از نقش مهم بیماری‌های عروقی به ویژه در موارد شدید است (۶۸-۶۶). چندین مطالعه تصویربرداری نشان داده‌اند که ناهنجاری‌های عروق مغزی قویا به انسفالوپاتی همراه با انفارکتوس که اغلب در تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI) دیده می‌شود، کمک می‌کنند (۶۹-۷۱). در یک مطالعه گسترده که مبتنی بر پرونده الکترونیک سلامت بیماران بود، نتایج نشان داد که انسفالوپاتی در طول بستری شدن در بیمارستان با افزایش خطر سکتته مغزی در ۶ ماه پس از ترخیص همراه است (۷۲). علاوه بر این، سندرم انسفالوپاتی برگشت‌پذیر خلفی (PRES) که بیشتر با فشار خون بدخیم یا عوامل شیمی درمانی همراه است، در موارد متعددی از کووید-۱۹ گزارش شده است که در برخی موارد با تغییرات کمتر فشار خون و درمان ایمنولوژیک این بیماری همراه است (۴۵،۷۳).

تشنج

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات سیستم عصبی مرتبط با تشنج‌های مکرر است که همه گروه‌های سنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تقریباً ده درصد افراد ممکن است در طول زندگی خود دچار تشنج شوند. امروزه، صرع ۶۵ تا ۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان (تقریباً ۱٪ از جمعیت جهان) را تحت تاثیر قرار می‌دهد و سومین علت اصلی بیماری‌های عصبی است (۷۴). تلاش برای دستیابی به داروهای موثرتر برای درمان این بیماری به صورت پیوسته در سراسر دنیا از جمله کشور ایران در حال جریان است. تظاهرات این بیماری و به صورت خاص تشنج یکی از عوارض نادر عفونت کووید-۱۹ است که در حدود ۲٪ از گروه‌های بستری در بیمارستان گزارش شده است (۵۰،۷۵).

در مطالعه‌ای که اخیراً توسط امامی و همکاران در استان فارس انجام شد، نتایج جالبی به دست آمد. در طول مدت این مطالعه، از ۶۱۴۷ نفر که در استان مذکور کووید-۱۹ تایید شده داشتند، ۱۱۰ نفر بر اثر این بیماری جان باختند (میزان مرگ و میر مورد ۱/۷۹ درصد) و از این تعداد پنج نفر تشنج داشتند. نتایج ارزیابی‌ها نشان داد که همه بیماران تشنجی هیپوکسمی داشتند و چهار نفر از آن‌ها نیاز به تنفس داشتند. دو بیمار اختلالات متابولیک مرتبط و یک بیمار اختلال در مایع مغزی نخاعی (CSF) داشتند و تصویر برداری از مغز در سه نفر از آن‌ها غیرطبیعی بود. محققین این مطالعه تاکید کردند که تشنج‌های تازه شروع شده در بیماران بدحال مبتلا به کووید-۱۹ باید به عنوان تشنج حاد علامت‌دار در نظر گرفته شود و پزشک معالج باید سعی کند علت تشنج را تعیین به طور مناسب مدیریت کند. همچنین محققین این مطالعه پیشنهاد دادند تحقیقات دقیق بالینی، عصبی، تصویربرداری و الکتروفیزیولوژیک و تلاش برای جداسازی SARS-CoV-2 از CSF ممکن است نقش این ویروس را در ایجاد تشنج در این بیماران روشن کند (۷۶). در مطالعه دیگری که توسط Keshavarzi و همکاران گزارش شده است، نتایج نشان می‌دهد از میان ۵۸۷۲ بیمار که آزمایش کووید-۱۹

و پیشگیری از عوارض ایسکمی یا انقباض عروقی در بیماری کووید-۱۹، به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروقی زمینه‌ای باشد (۳۹).

خونریزی داخل مغزی

اگرچه اکثر بیماران مبتلا به سکتة مغزی در طول کووید-۱۹ احتمالاً تشدید یا تحریک بیماری قلبی عروقی و عروق مغزی زمینه‌ای دارند، مکانیسم‌های پیشنهادی زیادی وجود دارد که توسط آن‌ها تهاجم به عروق مغزی می‌تواند رخ دهد. با گذشت حدود ۳ سال از پیدایش ویروس SARS-CoV-2، علل سکتة مغزی ایسکمیک و هموراژیک در بیماری کووید-۱۹ تحت بررسی قرار دارد (۹۶-۹۴). هرچند خونریزی داخل مغزی در کووید-۱۹ کمتر گزارش شده است، اما مطالعات احتمال می‌دهند که ضد انعقاد درمانی یک عامل خطر مهم در این رابطه است که می‌تواند خطر خونریزی را پنج برابر افزایش دهد (۹۵،۹۷،۹۸).

استفاده از روش اکسیژناسیون غشایی برون پیکری یا حمایت حیاتی برون پیکری (ECMO) برای درمان سندرم دیسترس تنفسی حاد مقاوم به درمان (ARDS) نیز با خونریزی داخل مغزی مرتبط است. در برخی مطالعات عنوان شده است که سکتة مغزی ایسکمیک در ۱٪ از بیماران و سکتة مغزی هموراژیک در ۷٪ از تمام بیماران تحت ECMO رخ داده است (۹۹). تصور بر این است که سکتة مغزی هموراژیک در بیماری کووید-۱۹ توسط چند مکانیسم ایجاد می‌شود. اول، با کاهش بیان گیرنده ACE2 و افزایش بیان آنژیوتانسین ۲، اختلال عملکرد اندوتلیال و اختلال در تنظیم فشار خون به وجود می‌آید. علاوه بر این، طوفان سیتوکین‌های پیش‌تهابی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 همراه با فشار خون بالا منجر به تخریب سد خونی-مغزی (BBB) و افزایش خطر سکتة مغزی هموراژیک می‌شود (۱۰۰). لازم به ذکر است که در حالی که هر دو سکتة مغزی هموراژیک و ایسکمیک در بیماری کووید-۱۹ رخ می‌دهند، ولی سکتة‌های ایسکمیک بسیار شایع‌تر هستند (۱۰۱).

ترومبوز سینوس ورید مغزی

عوارض ترومبوآمبولیک وریدی سیستمیک، از جمله ترومبوز ورید عمقی (DVT)، اغلب در بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد ترومبوز سینوس ورید مغزی (CVST) کمتر از DVT شایع است، اما در افراد آلوده به SARS-CoV-2 نیز گزارش شده است (۱۰۲، ۱۰۳). شایان ذکر است، اغلب در هفته‌های پس از عفونت حاد مشاهده شده است و اغلب با سردرد منفرد و بدون نقص نورولوژیک کانونی تظاهر می‌کند. برخلاف اکثر عوارض عروق مغزی، CVST بیشتر در زنان رخ می‌دهد و اغلب می‌تواند با تشنج همراه باشد و حتی می‌تواند منجر به سکتة‌های ایسکمیک و هموراژیک شود (۱۰۴). با توجه به فراوانی سردردهای اولیه با عفونت کووید-۱۹ و عوارض بالقوه ویرانگر CVST درمان نشده، این یک تشخیص مهم است

می‌یابد و همین موضوع سبب ایجاد شرایط فنوتیپ انقباض عروقی، پیش‌تهابی، پروفیبروتیک، پروآپتوز و تکثیرکننده می‌شود و به آسیب حاد ریه یا سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) کمک می‌کند. یک مطالعه اخیر کاهش فعالیت ACE2 را در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به فشارخون ریوی (PAH) گزارش کرده است (۸۴). همین مطالعه بهبود همودینامیک ریوی، نشانگرهای اکسیداتیو و التهابی را در بیماران تحت درمان با ACE2 انسانی نوترکیب گزارش کرد. در مجموع، این مشاهدات شباهت‌هایی را در برهمکنش‌های مولکولی کووید-۱۹ و بیماری‌های عروقی ریوی مانند PAH نشان می‌دهد.

باتوجه به حیاتی بودن نقش مغز در بدن، درک تأثیرات بیماری کووید-۱۹ روی عروق این اندام اهمیت بسزایی دارد. بیماری‌های حاد عروق مغزی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تا حدودی قابل پیش‌بینی هستند، به‌ویژه در افرادی که به شدت آلوده هستند و عوامل خطر عروقی از قبل دارند. الگوی انسداد عروق بزرگ و انفارکتوس چند ناحیه‌ای نشان می‌دهد که ترومبوز مغزی و یا ترومبوآمبولی می‌تواند مسیرهای مسبب احتمالی بیماری باشد. مطالعات تصویربرداری اولیه نشان می‌دهد عفونت SARS-CoV-2 با التهاب، هیپوکسی، استرس اکسیداتیو، و انعقاد که باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و میکروترومبوز می‌شود، مرتبط است. اگرچه عواقب کووید-۱۹ بر گردش خون هنوز قابل بررسی است، قبلاً نیز تصور می‌شد که ویروس‌ها در ایجاد بیماری‌های عروقی ریوی نقش دارند. طیفی از بیماری‌های عروق مغزی در عفونت حاد کووید-۱۹ گزارش شده است (۷۳). میزان بروز گزارش شده برای این اختلالات از نیم تا پنج درصد موارد بستری در بیمارستان (بسته به شدت بیماری در گروه‌های مورد مطالعه) است که از میان آن‌ها سکتة‌های ایسکمیک غالب است (۸۵-۸۹). اکثر مطالعات سکتة مغزی را عمدتاً در بیماران مبتلا به یک بیماری بحرانی زمینه‌ای گزارش می‌کنند (۸۶، ۹۰). یک مطالعه متاآنالیز نتیجه می‌گیرد که سکتة مغزی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با سن بالاتر، بیماری‌های همراه و بیماری بحرانی مرتبط است (۹۱). برخی مطالعات گزارش داده‌اند که سکتة‌های مغزی در بیماری کووید-۱۹ شدیدتر رخ می‌دهند، که این موضوع می‌تواند مربوط به انسداد عروق بزرگ و آمبولی قلبی باشد (۹۲، ۹۳).

از آنجایی که ACE2 به شدت در عروق بیان می‌شود، SARS-CoV-2 می‌تواند به شدت عروق را آلوده کند و باعث آسیب حاد و مزمن به سیستم عروقی شود و ایسکمی‌های کشنده در بافت‌های حیاتی ایجاد کند. بنابراین، باید توجه ویژه‌ای به یافتن عوامل مناسب برای محافظت از این سیستم حیاتی در طول درمان کووید-۱۹ شود. اخیراً در مطالعه‌ای که توسط ولی پور و همکاران منتشر شده است، پیشنهاد شده است که پاپاورین که یک گشادکننده عروقی شناخته شده با اثرات ضد ویروسی قوی است می‌تواند یک ترکیب امیدوارکننده برای سرکوب SARS-CoV-2

ناتوانی‌های مالی در بروز این اختلالات نقش مهمی داشته باشند. هرچند برخی مطالعات پیشنهاد می‌دهند ویروس کرونا بر ساختارهای لیمبیک حاکم بر رفتار تأثیر می‌گذارد (۱۱۵-۱۱۷)، اما تصور وجود رابطه واضح بین افزایش اختلالات روانپزشکی قبلی و اثرات نوروتروپیک کنونی ویروس دشوار است.

که باید توسط درمانگرها مورد توجه قرار گیرد.

اختلالات روانی

علی‌رغم اینکه کووید-۱۹ یک بیماری ویروسی مجاری تنفسی است، مشخص شده است که پیامدهای سلامت روانی قابل توجهی دارد. در مجموع، اضطراب، غمگینی، بی‌خوابی، اعتیاد به مواد مخدر و اختلال استرس پس از ابتلا از جمله شایع‌ترین علائم روانی توصیف شده توسط بیماران بهبود یافته است (۱۰۵-۱۰۷). همچنین اعتقاد بر این است که غیرقابل پیش‌بینی بودن و پیامدهای روانی-اجتماعی این ویروس نیز به بُعد ذهنی این بیماری می‌افزاید که مطمئناً نیازمند توجه بیشتر متخصصان است. همچنین اشاره شده است که التهاب عصبی کاهش نیافته در کووید-۱۹ نیز مقصر طیف وسیعی از تظاهرات عصبی روانپزشکی (مانند افسردگی و اضطراب) بوده است، همانطور که در مورد عوارض شدید ربوی ناشی از این بیماری چنین بوده است (۱۰۸). پس از عفونت SARS-CoV-2، سیستم ایمنی بدن پس از فعال شدن، سیتوکین‌ها را آزاد می‌کند. گزارش شده است که سیتوکین‌های التهابی بر سنتز، آزادسازی، بازجذب، و متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، دوپامین و گلوتامات تأثیر می‌گذارند (۱۰۹). بروز اختلال در عملکرد طبیعی هر یک از انتقال-دهنده‌های عصبی ذکر شده می‌تواند باعث افسردگی، هذیان و از دست دادن حافظه شود. در مطالعه Nakamura و همکاران گزارش شد که بیش از ۳۰ درصد از بیماران کووید-۱۹ نیز بستری در بیمارستان دچار اختلال شناختی، غم و اندوه و اضطراب بودند که این اختلالات حتی چندین ماه پس از ترخیص به طول انجامیده است (۱۱۰). در مطالعه دیگر که بر اساس بررسی سوابق سلامت الکترونیکی از پیامدهای عصبی و روانپزشکی ۶ ماهه در بیش از ۲۳۰ هزار بازمانده کووید-۱۹ نیز انجام شد، گزارش شده است که در ۶ ماه پس از ابتلا بیش از ۳۰ درصد بیماران با بیماری عصبی یا روانی درگیر بوده‌اند که از بین افراد مورد بررسی، حدود ۱۲ درصد برای اولین بار چنین تشخیصی را دریافت کردند (۱۱۱).

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- لزوم آشناسازی مسئولین نظامی و کادر درمان بیمارستان‌های تابعه با تأثیرات بیماری کووید-۱۹ روی سیستم اعصاب مرکزی و در نظر گرفتن احتمال پیدایش یا تشدید اختلالات روحی و روانی پرسنل نظامی پس از ابتلا (که در بیشتر موارد این اختلالات موقت می‌باشند).
- پرهیز از محول ساختن تصمیمات و ماموریت‌های مهم نظامی به افراد تازه بهبود یافته از انواع شدید بیماری کووید-۱۹ قبل از اطمینان یافتن از بهبودی کامل این افراد.
- توجه بیشتر و زیر نظر گرفتن فعالیت‌های افراد نظامی تازه بهبود یافته دارای سابقه قبلی اختلالات عصبی جهت اطمینان یافتن از عدم عود مجدد اختلالات زمینه‌ای گذشته در اثر عفونت‌زایی ویروس عامل کووید-۱۹.
- کنترل علائم و نشانه‌های عصبی و تظاهرات پاتولوژیک مرتبط با عروق مانند سکته‌های هموراژیک و ایسکمیک، سندرم انسفالوپاتی برگشت پذیر خلفی، ترومبوز سینوس ورید مغزی، و عواقب پس از عفونت در افراد نظامی با سنین بالاتر بهبود یافته از انواع شدید بیماری کووید-۱۹.
- همکاری بیشتر نسبت به اعطای مرخصی‌های درخواستی به پرسنل تازه بهبود یافته‌ای که اظهار می‌دارند (یا مشاهده می‌شود) که با علائمی مانند خستگی شدید، سردرد، اختلال شناختی ذهنی، اختلالات خلقی و اختلالات خواب همراه هستند، در طول مدت حداقل ۴ هفته پس از اتمام فاز حاد بیماری.

نتیجه‌گیری

همانند اغلب بیماری‌های حاد ویروسی، شروع سریع درمان بیماری کووید-۱۹ برای پیشگیری از گسترش آسیب‌های آن اهمیت بسزایی دارد. در نتیجه تلاش‌هایی که طی سالیان اخیر پیرامون درک بهتر این بیماری و یافتن راهکارهای درمانی موثر برای مبارزه با آن انجام شده است (از جمله توسعه داروها و واکسن‌های متعدد)، امروزه نرخ مرگ و میر در اثر این بیماری به شکل چشمگیری کاهش یافته است. علی‌رغم این موضوع، هنوز به نظر می‌رسد تلاش‌های بیشتری برای یافتن درمان‌های موثرتر لازم است. مسیر سیگنالینگ p38 MAPK به دلیل نقش ویژه آن در بروز عوارض

در حالت کلی، انزوای اجتماعی ناشی از دوران همه‌گیری می‌تواند علائم روانپزشکی را تشدید کند (۱۱۳، ۱۱۲). امروزه مطالعات جدید فراوانی وجود دارد که تأثیرات عصبی، روان‌پزشکی و شناختی کووید-۱۹ را توصیف می‌کنند، لذا درک ما از کووید-۱۹ به سرعت در حال تکامل است. با توجه به پیچیدگی عفونت‌زایی کووید-۱۹، تمرکز بر ایجاد مطالعات چند رشته‌ای برای ارتقای درک ما از مسیر بالینی وقوع اختلالات روانپزشکی متعاقب ابتلا به SARS-CoV-2 ضروری است (۱۱۴). هنوز بیولوژی عصبی حاکم بر بروز اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی، روان‌پریشی، و تظاهرات عصبی روانپزشکی در بیماران کووید-۱۹ به طور کامل مشخص نشده است، اما تصور می‌شود وجود سابقه قبلی بیماری‌های روانی و همچنین عوامل کنونی استرس‌زا مانند ترس از مرگ ناشی از عفونت، انزوای اجتماعی، عدم حمایت به دلیل کمبودها و

و عفونت‌های شدید اغلب با انسفالوپاتی همراه است. نکته مهمی که وجود دارد این است که بیماری‌هایی که از عفونت‌های کووید-۱۹ بهبود یافته‌اند، به دلیل آسیب‌های عروقی جبران‌ناپذیر ممکن است در آینده بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری عروق مغزی باشند. بنابراین، مقاله حاضر با تأکید بر اهمیت عوارض عصبی بیماری مذکور پیشنهاد می‌دهد برای کاهش این عوارض در بین پرسنل نظامی کشور چین و بعد از بیماری تمهیدات لازم (ارائه شده در بخش نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی) اندیشیده شود.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-54. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
- Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*. 2004;10(4):368-73. doi:10.1038/nm1024
- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza A respiratory viruses. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2309. doi:10.3389/fimmu.2020.552909
- Goyal R, Gautam RK, Chopra H, Dubey AK, Singla RK, Rayan RA, et al. Comparative highlights on MERS-CoV, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, and NEO-CoV. *EXCLI Journal*. 2022;21:1245. doi:10.17179/excli2022-5355
- Ton AT, Pandey M, Smith JR, Ban F, Fernandez M, Cherkasov A. Targeting SARS-CoV-2 papain-like protease in the post-vaccine era. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2022;43(11):906-19. doi:10.1016/j.tips.2022.08.008
- Valipour M. Chalcone-amide, a privileged backbone for the design and development of selective SARS-CoV/SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;240:114572. doi:10.1016/j.ejmech.2022.114572
- Valley-Omar Z, Marais G, Iranzadeh A, Naidoo M, Korsman S, Maponga T, et al. Reduced amplification efficiency of the RNA-dependent-RNA-polymerase target enables tracking of the Delta SARS-CoV-2 variant using routine diagnostic tests. *Journal of Virological Methods*. 2022;302:114471. doi:10.1016/j.jviromet.2022.114471
- Vicenti I, Zazzi M, Saladini F. SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a therapeutic target for COVID-19. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2021;31(4):325-37. doi:10.1080/13543776.2021.1880568
- White MA, Lin W, Cheng X. Discovery of COVID-19 inhibitors targeting the SARS-CoV-2 Nsp13 helicase. *Journal of Physical Chemistry Letters*. 2020;11(21):9144-51. doi:10.1021/acs.jpcclett.0c02421
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213. doi:10.1007/s15010-020-01516-2
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904. doi:10.1016/j.cell.2020.03.045
- Qiao Y, Wang X-M, Mannan R, Pitchaiya S, Zhang Y, Wotring JW, et al. Targeting transcriptional regulation of SARS-CoV-2 entry factors ACE2 and TMPRSS2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(1):e2021450118. doi:10.1073/pnas.2021450118
- Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):134. doi:10.1038/s41392-021-00558-8
- Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of M. sup. pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582(7811):289-94. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
- Malone B, Chen J, Wang Q, Llewellyn E, Choi YJ, Olinares PDB, et al. Structural basis for backtracking by the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(19):e2102516118. doi:10.1073/pnas.2102516118
- Yan L, Zhang Y, Ge J, Zheng L, Gao Y, Wang T, et al. Architecture of a SARS-CoV-2 mini replication and transcription complex. *Nature communications*. 2020;11(1):5874. doi:10.1038/s41467-020-19770-1

17. Jo S, Kim S, Kim DY, Kim M-S, Shin DH. Flavonoids with inhibitory activity against SARS-CoV-2 3CLpro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):1539-44. doi:10.1080/14756366.2020.1801672
18. Li J, Zhou X, Zhang Y, Zhong F, Lin C, McCormick PJ, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with the natural product inhibitor shikonin illuminates a unique binding mode. *Science Bulletin*. 2021;66(7):661. doi:10.1016/j.scib.2020.10.018
19. Feng J, Li D, Zhang J, Yin X, Li J. Crystal structure of SARS-CoV 3C-like protease with baicalein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022;611:190-4. doi:10.1016/j.bbrc.2022.04.086
20. Valipour M. Recent advances of antitumor shikonin/alkannin derivatives: A comprehensive overview focusing on structural classification, synthetic approaches, and mechanisms of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;114314. doi:10.1016/j.ejmech.2022.114314
21. Brodowska KM. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*. 2017;7(2):108-23. doi:10.5281/zenodo.545778
22. Song W-J, Hui CK, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):533-44. doi:10.1016/S2213-2600(21)00125-9
23. Bauer L, Laksono BM, de Vrij FM, Kushner SA, Harschnitz O, van Riel D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends in Neurosciences*. 2022;45(5):358-68. doi:10.1016/j.tins.2022.02.006
24. Hu J, Jolkkonen J, Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;119:184-93. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.10.012
25. 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. *Neurological Sciences*. 2020;41(10):2657-69. doi:10.1007/s10072-020-04575-3
26. Pennisi M, Lanza G, Falzone L, Fiscaro F, Ferri R, Bella R. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5475. doi:10.3390/ijms21155475
27. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gomez-Pinedo U, Márquez-Aguirre AL, Mateos-Díaz JC, et al. Infection mechanism of SARS-COV-2 and its implication on the nervous system. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:621735. doi:10.3389/fimmu.2020.621735
28. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience*. 2021;24(2):168-75. doi:10.1038/s41593-020-00758-5
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 Neurology*. 2020;77(8):1018-27. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065
30. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocritical Care*. 2021;34(3):1062-71. doi:10.1007/S12028-020-01049-4
31. Vabret N. Antibody responses to SARS-CoV-2 short-lived. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9):519. doi:10.1038/s41577-020-0405-3
32. Liu Y-H, Wang D, Rhaleb N-E, Yang X-P, Xu J, Sankey SS, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase protects the heart against cardiac remodeling in mice with heart failure resulting from myocardial infarction. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(1):74-81. doi:10.1016/j.cardfail.2004.04.004
33. Xiong L-L, Tan Y, Ma H-Y, Dai P, Qin Y-X, Yang R-a, et al. Administration of SB239063, a potent p38 MAPK inhibitor, alleviates acute lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats associated with AQP4 downregulation. *International Immunopharmacology*. 2016;38:54-60. doi:10.1016/j.intimp.2016.03.036
34. Yoshizumi M, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, et al. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways (I κ B kinase and p38 MAPK) in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Frontiers in Microbiology*. 2010;1:124. doi:10.3389/fmicb.2010.00124
35. Grimes JM, Grimes KV. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;144:63-5. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.05.007
36. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Phosphorylation of p38 MAPK and its downstream targets in SARS coronavirus-infected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;319(4):1228-34. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.107
37. Mizutani T. Signal transduction in SARS-CoV-infected cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1102(1):86-95. doi:10.1196/annals.1408.006
38. Valipour M, Zarghi A, Ebrahimzadeh MA, Irannejad H. Therapeutic potential of chelerythrine as a multi-purpose adjuvant for the treatment of COVID-19. *Cell Cycle*. 2021;20(22):2321-36. doi:10.1080/15384101.2021.1982509
39. Valipour M, Irannejad H, Emami S. Papaverine, a promising therapeutic agent for the treatment of COVID-19 patients with underlying cardiovascular diseases (CVDs). *Drug Development Research*. 2022;83(6):1246-50. doi:10.1002/ddr.21961

40. Valipour M. Therapeutic prospects of naturally occurring p38 MAPK inhibitors tanshinone IIA and pinocembrin for the treatment of SARS-CoV-2-induced CNS complications. *Phytotherapy Research*. 2023. doi:10.1002/ptr.7902
41. Valipour M, Hosseini A, Di Sotto A, Irannejad H. Dual action anti-inflammatory/antiviral isoquinoline alkaloids as potent naturally occurring anti-SARS-CoV-2 agents: A combined pharmacological and medicinal chemistry perspective. *Phytotherapy Research*. 2023. doi:10.1002/ptr.7833
42. Valipour M. Different aspects of emetine's capabilities as a highly potent SARS-CoV-2 inhibitor against COVID-19. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2022;5(6):387-99. doi:10.1021/acspsci.2c00045
43. Valipour M, Irannejad H, Emami S. Application of emetine in SARS-CoV-2 treatment: Regulation of p38 MAPK signaling pathway for preventing emetine-induced cardiac complications. *Cell Cycle*. 2022;21(22):2379-86. doi:10.1080/15384101.2022.2100575
44. 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. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020;163(1):3-11. doi:10.1177/0194599820926473
45. Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20:60. doi:10.1007/s11910-020-01079-7
46. Soltani Zangbar H, Gorji A, Ghadiri T. A review on the neurological manifestations of COVID-19 infection: a mechanistic view. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(2):536-49. doi:10.1007/s12035-020-02149-0
47. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-70. doi:10.1212/WNL.00000000000009937
48. Al-Hashel JY, Abokalawa F, Alenzi M, Alroughani R, Ahmed SF. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):97. doi:10.1186/s10194-021-01314-7
49. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(6):e767-72. doi:10.1212/WNL.00000000000009829
50. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19—a report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2112131. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
51. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*. 2020;2(2):fcaa205. doi:10.1093/braincomms/fcaa205
52. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *Bmj*. 2021;374:n1648. doi:10.1136/bmj.n1648
53. Chapman A, Yang H, Thomas SA, Searle K, Browning C. Barriers and enablers to the delivery of psychological care in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in China: a qualitative study using the theoretical domains framework. *BMC Health Services Research*. 2016;16(1):106. doi:10.1186/s12913-016-1358-x
54. Dyer O. Covid-19: Many poor countries will see almost no vaccine next year, aid groups warn. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2020;371:m4809. doi:10.1136/bmj.m4809
55. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(11):e4058-63. doi:10.1093/cid/ciaa1792
56. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603
57. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(5):1073-85. doi:10.1002/acn3.51350
58. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple neuroinvasive pathways in COVID-19. *Molecular neurobiology*. 2021;58(2):564-75. doi:10.1007/s12035-020-02152-5
59. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):979-84. doi:10.1002/jmv.27404
60. Hugon J, Msika E-F, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*. 2022;269(1):44-6. doi:10.1007/s00415-021-10655-x
61. Baruch K, Deczkowska A, David E, Castellano JM, Miller O, Kertser A, et al. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science*. 2014;346(6205):89-93. doi:10.1126/science.1252945
62. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nature Immunology*. 2020;21(12):1506-16. doi:10.1038/s41590-020-00814-z
63. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, et al. Antibody response and therapy

in COVID-19 patients: what can be learned for vaccine development?. *Science China Life Sciences*. 2020;63(12):1833-49. doi:10.1007/s11427-020-1859-y

64. Kennedy M, Helfand BK, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Network Open*. 2020;3(11):e2029540. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29540

65. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

66. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(3):247-50. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013

67. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941

68. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Journal of Cardiology*. 2020;76(5):453-8. doi:10.1016/j.jjcc.2020.07.013

69. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23):2268-70. doi:10.1056/NEJMc2008597

70. Solcà M, Ronchi R, Bello-Ruiz J, Schmidlin T, Herbelin B, Luthi F, et al. Heartbeat-enhanced immersive virtual reality to treat complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2018;91(5):e479-89. doi:10.1212/WNL.0000000000005905

71. Lin E, Lantos J, Strauss S, Phillips C, Campion T, Navi B, et al. Brain imaging of patients with COVID-19: findings at an academic institution during the height of the outbreak in New York City. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(11):2001-8. doi:10.3174/ajnr.A6793

72. Williams LM. Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):472-80. doi:10.1016/S2215-0366(15)00579-9

73. Anand P, Lau KV, Chung DY, Virmani D, Cervantes-Arslanian AM, Mian AZ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with coronavirus disease 2019: two cases and a review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(11):105212. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105212

74. Abramovici S, Bagić A. Epidemiology of epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;138:159-71. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0

75. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Skvarce J, Burke JF, Mintzer S. Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021;117:107878. doi:10.101

6/j.yebeh.2021.107878

76. Emami A, Fadakar N, Akbari A, Lotfi M, Farazdaghi M, Javanmardi F, et al. Seizure in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*. 2020;41(11):3057-61. doi:10.1007/s10072-020-04731-9

77. Keshavarzi A, Janbabaie G, Kheyrafi L, Ghavamabad LH, Asadi-Pooya AA. Seizure is a rare presenting manifestation of COVID-19. *Seizure*. 2021;86:16-8. doi:10.1016/j.seizure.2021.01.009

78. Sohal S, Mansur M. COVID-19 presenting with seizures. *IDCases*. 2020;20:e00782. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00782

79. Gaughan M, Connolly S, Direkze S, Kinsella JA. Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild COVID-19 infection. *Journal of Neurology*. 2021;268(7):2340-2. doi:10.1007/s00415-020-10214-w

80. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*. 2020;79:49-52. doi:10.1016/j.seizure.2020.05.005

81. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of Virology*. 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/jvi.00127-20

82. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020

83. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8

84. Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, Brittain EL, Carrier EJ, Chen X, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2018;51(6):1702638. doi:10.1183/13993003.02638-2017

85. Xiao X, Wu Z-C, Chou K-C. A multi-label classifier for predicting the subcellular localization of gram-negative bacterial proteins with both single and multiple sites. *PLoS one*. 2011;6(6):e20592. doi:10.1371/journal.pone.0020592

86. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(5):1078-82. DOI:10.2214/AJR.20.22969

87. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients. *Stroke*. 2020;51(9):e219-22. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030995

88. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN

- COVID-19 Multinational Registry. *International Journal of Stroke*. 2021;16(4):437-47. doi:10.1177/1747493020959216
89. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020;51(7):2002-11. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335
90. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;5(3):e000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
91. Sharma R, Macy S, Richardson K, Lokhnygina Y, Laskowitz DT. A blood-based biomarker panel to detect acute stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(5):910-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.034
92. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2021;16(2):137-49. doi:10.1177/1747493020972922
93. Tan Y-K, Goh C, Leow AS, Tambyah PA, Ang A, Yap E-S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(3):587-95. doi:10.1007/s11239-020-02228-y
94. Spence JD, De Freitas GR, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovascular Diseases*. 2020;49(4):451-8. doi:10.1159/000509581
95. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(8):104984. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984
96. Owolabi LF, Raafat A, Enwere OO, Mustapha AF, Adamu B, AlGhamdi M. Hemorrhagic infarctive stroke in COVID-19 patients: report of two cases and review of the literature. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2021;11(3):322-6. doi:10.1080/20009666.2021.1883814
97. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A, et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York healthcare system. *Neurocritical Care*. 2021;34(3):748-59. doi:10.1007/s12028-020-01077-0
98. Melmed KR, Cao M, Dogra S, Zhang R, Yaghi S, Lewis A, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(4):953-60. doi:10.1007/s11239-020-02288-0
99. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0
100. Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:571996. doi:10.3389/fneur.2020.571996
101. Pantel T, Roedl K, Jarczack D, Yu Y, Frings DP, Sensen B, et al. Association of COVID-19 with intracranial hemorrhage during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a 10-year retrospective observational study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):28. doi:10.3390/jcm11010028
102. Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(6):105733. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733
103. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemoe K, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(8):1370-6. doi:10.3174/ajnr.A6644
104. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Boussier M-G, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke*. 2009;40(7):2356-61. doi:10.1161/STROKEAHA.108.543884
105. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-Arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021;147:110525. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110525
106. Goularte JF, Serafim SD, Colombo R, Hogg B, Caldieraro MA, Rosa AR. COVID-19 and mental health in Brazil: Psychiatric symptoms in the general population. *Journal of psychiatric research*. 2021;132:32-7. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.09.021
107. Brunoni AR, Suen PJ, Bacchi PS, Razza LB, Klein I, Dos Santos LA, et al. Prevalence and risk factors of psychiatric symptoms and diagnoses before and during the COVID-19 pandemic: findings from the ELSA-Brasil COVID-19 mental health cohort. *Psychological Medicine*. 2023;53(2):446-57. doi:10.1017/S0033291721001719
108. van Vuren EJ, Steyn SF, Brink CB, Möller M, Viljoen FP, Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;135:111200. doi:10.1016/j.biopha.2020.111200
109. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*. 2013;30(4):297-306. doi:10.1002/da.22084
110. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Current Psychiatry Reports*. 2021;23:25. doi:10.1007/s11920-021-01237-9
111. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a

retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416-27. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5

112. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Ray BK. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021;48(1):9-24. doi:10.1017/cjn.2020.173

113. Janiri D, Petracca M, Moccia L, Tricoli L, Piano C, Bove F, et al. COVID-19 pandemic and psychiatric symptoms: the impact on Parkinson's disease in the elderly. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:581144. doi:10.3389/fpsy.2020.581144

114. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors: Pain After the Storm?. *Anesthesia and analgesia*. 2020. doi:10.1213/ANE.

0000000000004914

115. Pizzanelli C, Milano C, Canovetti S, Tagliaferri E, Turco F, Verdenelli S, et al. Autoimmune limbic encephalitis related to SARS-CoV-2 infection: case-report and review of the literature. *Brain, Behavior, & Immunity-health*. 2021;12:100210. doi:10.1016/j.bbih.2021.100210

116. Zhao Y, Li W, Lukiw W. Ubiquity of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and upregulation in limbic regions of Alzheimer's disease brain. *Folia Neuropathologica*. 2021;59(3):232-8. doi:10.5114/fn.2021.109495

117. Zambreau L, Lightbody S, Bhandari M, Hoskote C, Kandil H, Houlihan CF, et al. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020;91(11):1229-30. doi:10.1136/jnnp-2020-323839