

Neurological symptoms of COVID-19

Objawy neurologiczne w przebiegu COVID-19

Adriana Wawer¹, Agnieszka Piechal^{1,2}

1 Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Centre for Preclinical Research and Technology CePT, Medical University of Warsaw

2 2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw

ABSTRACT

Objective. Some viral infections can have a harmful effect on the functioning of the nervous system and can even cause serious neurological damage. This work aims to review the results of studies published so far concerning neurological complications in people infected with coronaviruses, especially SARS-CoV-2, and possible mechanisms responsible for nervous system damage.

Literature review. Recently, there have been reports that coronaviruses, including SARS-CoV-2 (severe acute

respiratory syndrome coronavirus 2), cause acute respiratory disease, exhibit neurotropic properties and can also cause neurological symptoms. There are studies published showing that these viruses may penetrate to the brain and cerebrospinal fluid.

Conclusions. Coronaviruses are still poorly understood, so it seems important to study the potential impact of SARS-CoV-2 infections on the nervous system. It seems appropriate that patients infected with SARS-CoV-2 should be early evaluated for neurological symptoms, including headache and impaired consciousness.

STRESZCZENIE

Cel. Powszechnie wiadomo, że istnieją infekcje wirusowe, które mogą mieć szkodliwy wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego, a nawet mogą spowodować poważne następstwa neurologiczne. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie dotychczas opublikowanych wyników badań dotyczących powikłań neurologicznych u osób zakażonych koronawirusami, szczególnie SARS-CoV-2, i możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenia układu nerwowego.

Przegląd piśmiennictwa. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, że koronawirusy, w tym także SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) powodujący ostrą chorobę układu oddechowego, wykazują właściwości neurotropowe i mogą prowadzić do wystąpienia objawów neurologicznych. Opublikowano prace wykazujące, że wirusy te mogą przenikać do mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego.



Received: 20.07.2020

Accepted: 21.09.2020

KEYWORDS

- COVID-19
- pandemic
- SARS-CoV-2
- coronaviruses infection

SŁOWA KLUCZOWE

- COVID-19
- pandemia
- SARS-CoV-2
- zakażenia koronawirusowe

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Adriana Wawer

Department of Experimental and Clinical Pharmacology,
Centre for Preclinical Research and Technology CePT,
Medical University of Warsaw

1B Banacha Str., 02-097 Warsaw, Poland

email: awawer@wum.edu.pl

Wnioski. Koronawirusy są nadal słabo poznane, stąd ważne wydaje się, badanie potencjalnego wpływu zakażeń SARS-CoV-2 na układ nerwowy. Zasadne wydaje się

aby chorzy zakażeni wirusem SARS-CoV-2 byli wcześniej oceniani pod kątem występowania zaburzeń neurologicznych, w tym bólu głowy lub zaburzeń świadomości.

Introduction

In December 2019, the first cases of the disease caused by a new type of coronavirus, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), occurred in the Chinese city of Wuhan, which quickly aroused anxiety and interest among doctors and scientists. Currently, the whole world is struggling with the SARS-CoV-2 pandemic – COVID-19 (coronavirus disease 2019). The data prepared by the World Health Organization (WHO) inform that more than 30 million people are infected with SARS-CoV-2 and more than 900 000 deaths are caused by COVID-19 (WHO, 2020a).

A study conducted in China shows that in addition to general and respiratory symptoms, 36.4% (78/214) of patients with COVID-19 have neurological symptoms, including headaches, disturbances of consciousness and paraesthesia. It was also noted that patients with severe course of the disease are at greater risk of developing neurological disorders than patients with mild to moderate symptoms (Mao *et al.*, 2020). In addition, autopsy results revealed nervous tissue oedema and partial neuronal degeneration in some patients deceased due to COVID-19 (Wu *et al.*, 2020). Similar data are based on studies carried out in Italy. Mahammedi *et al.* showed significant neurological symptoms in 15% (108/725) of patients hospitalised with COVID-19 (Mahammedi *et al.*, 2020). In connection with the ongoing COVID-19 pandemic, it seems important to pay attention to the impact of SARS-CoV-2 infections on the nervous system. This article reviews the literature on epidemiology and possible mechanisms of neuroinvasion.

Coronaviral CNS infections

Many viral infections can lead to serious disorders of the structure and functioning of the nervous system, including severe encephalitis, encephalopathy and severe demyelinating changes (Michalicova *et al.*, 2017). Some viruses have a neurotropic effect and can enter the nervous system where they attack macrophages, microglia cells or astrocytes (Al-Obaidi *et al.*, 2018).

The emergence of new, highly infectious coronavirus species has led to increased scientific interest in these pathogens. The majority of coronaviruses have a similar structure and infection route; therefore, it seems reasonable to suspect that the pathomechanisms previously

known as responsible for the development of coronaviral infections are also present in the case of SARS-CoV-2 infection. Previous studies indicate that coronaviral infections are not always limited to the respiratory tract; they can also penetrate the central nervous system (CNS). There is growing evidence that neuroinvasion and neurotropism are common features of human coronaviruses (Desforges *et al.*, 2019).

Coronaviruses are single-stranded RNA viruses with a diameter of about 100 nm and a spherical or oval shape. The surface of their envelope contains glycoproteins, which form spikes, making their image in the electron microscope similar to the crown. Of the currently known RNA viruses, coronaviruses have the longest genome – it consists of about 26–32 kb (1 kb = 1000 base pairs) (Schoeman and Fielding, 2019).

By 2019, 6 species of coronaviruses causing infections in humans were identified. Four of them (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) cause mild colds. The other two (SARS and MERS) can lead to life-threatening acute respiratory failure. SARS-CoV-2 is the newly discovered seventh coronavirus species that causes infections in humans (Yang *et al.*, 2020b). Available studies show that SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 alike can cause neurological symptoms (Wu *et al.*, 2020).

A retrospective study conducted by Saad *et al.* showed that 25.7% of patients infected with MERS virus showed signs of confusion and 8.6% of patients had seizures (Saad *et al.*, 2014). Kim *et al.* showed that almost 20% of patients with MERS-CoV infection had neurological disorders which, interestingly, were not accompanied by respiratory symptoms, which were observed with 2–3 weeks delay (Kim *et al.*, 2017).

Furthermore, it was shown that the SARS-CoV virus can also cause neurological diseases, such as polyneuropathy, encephalitis or ischaemic stroke (Tsai *et al.*, 2005). Autopsies showed that the majority of patients with SARS had brain oedema and meningeal vessel dilatation. In addition, infiltrations of monocytes and lymphocytes in the vessel wall, ischemic lesions, demyelination of nerve fibres, and the presence of SARS-CoV virus were detected in the brains of people with SARS (Gu *et al.*, 2005).

Patients infected with SARS-CoV-2 have a variety of symptoms ranging from fever or mild cough to pneumonia and extensive multi-organ damage. Clinical data indicate that some patients with COVID-19 have symptoms similar to those associated with CNS infections, such as headache (observed in 6–9% of patients) (Huang

et al., 2020; Yang *et al.*, 2020a; Wang *et al.*, 2020a) or disturbances of consciousness (Mao *et al.*, 2020). In addition, an increasing number of COVID-19 patients report a sudden loss of smell or taste (Giacomelli *et al.*, 2020; Hopkins *et al.*, 2020; Moein *et al.*, 2020; Gane *et al.*, 2020; Marinosci *et al.*, 2020). Transient cortical blindness (Kaya *et al.*, 2020) and symptoms of ischaemic stroke in young patients under 50 years of age were also reported (Oxley *et al.*, 2020). In the studies conducted so far, the occurrence of ischaemic stroke was observed in 0.9–2.5% of patients hospitalised because of COVID-19 (Rothstein *et al.*, 2020; Klok *et al.*, 2020; Yaghi *et al.*, 2020; Lodigiani *et al.*, 2020). This variability is likely to result from differences in the severity of the disease of hospitalised patients, the prevalence of vascular risk factors in the population, the ability to accurately diagnose all strokes when medical services are overloaded and methodological differences. A systematic review by Tan *et al.* (2020) of 135 patients with COVID-19 and ischaemic stroke showed that 1.2% of patients had a stroke, with an average age of 63.4 ± 13.1 years. In patients with ischaemic stroke increased concentration of D-dimers, fibrinogen and antiphospholipid antibodies were observed.

It is worth noting the relatively long time that passes from the initial symptoms of COVID-19 to the diagnosis of ischaemic stroke (≈ 3 weeks). This observation is consistent with the evidence gathered on the existence of an infection-induced hypercoagulability, which many patients develop in the early weeks of the disease (Du *et al.*, 2020; Spiezia *et al.*, 2020). Other proposed mechanisms involved in the pathogenesis of ischaemic stroke in the course of COVID-19 include viral cardiomyopathy and a diffuse hyperinflammatory state (Rothstein *et al.*, 2020). A significant limitation of the studies conducted so far is the small overall number of registered stroke patients. Further characteristics of large cohorts of stroke patients with COVID-19 should allow a more accurate determination of the relative contribution of different mechanisms to stroke risk.

Nervous system damage caused by SARS-CoV-2

The literature has already described several cases of encephalitis in patients infected with SARS-CoV-2. The presence of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid was also confirmed in COVID-19 patients, thus clinically verifying viral encephalitis (Moriguchi *et al.*, 2020; Poyiadji *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020a). Encephalitis is characterised by an acute onset, and its most common symptoms are headache, fever (mostly high), vomiting, convulsions and disturbances of consciousness (Ellul and Solomon, 2018).

It seems that patients infected with SARS-CoV-2 may also develop an infectious toxic encephalopathy. This is a kind of reversible brain dysfunction caused by

factors, such as systemic toxicity, metabolic disorders and hypoxia caused by an acute infection (Mizuguchi *et al.*, 2007; Tauber *et al.*, 2017; Young, 2013). The basic pathological changes in this disease include brain oedema. Analysis of cerebrospinal fluid does not indicate a co-occurrence of inflammation. Clinical symptoms of the disease are complex and may be varied. Patients with mild course may develop headaches, dysphagia, mental disorders and delirium. Patients with a serious form of disease may experience disorientation, loss of consciousness, coma and limb paralysis (Dobbs, 2011; Mizuguchi *et al.*, 2007). The cause of this disease may be an acute viral infection, an example of which is an airway infection caused by SARS-CoV-2. Patients with COVID-19 often experience severe hypoxia and viraemia, which can cause toxic encephalopathies (Guo *et al.*, 2020). In addition, almost 40% of COVID-19 patients experience headaches, disturbances of consciousness and other symptoms of brain dysfunction (Mao *et al.*, 2020), and an autopsy study showed that COVID-19 patients had brain oedema (Xu *et al.*, 2020). These results provide evidence that COVID-19 may cause infectious toxic encephalopathy, although further studies are still needed to confirm this theory.

Recently published case reports also indicate the possibility of developing post-infectious transverse myelitis in patients with COVID-19 (Munz *et al.*, 2020; Zachariadis *et al.*, 2020; Sarma and Bilello, 2020). This is a rare consequence of some viral infections not associated previously with COVID-19. In the quoted works, the authors emphasise that they excluded other possible causes of transverse myelitis and the onset of symptoms took place a couple of or several days after the typical symptoms of COVID-19 subsided. The current reports are only individual case descriptions; no summary of the incidence of transverse myelitis, age of contracting the disease or risk factors has yet been made.

There is much evidence to suggest that infections, especially of the respiratory tract, are an independent risk factor for brain vascular diseases (Elkind, 2007; Warren-Gash *et al.*, 2018). Studies show that coronavirus infections, especially SARS-CoV-2, can cause a cytokine storm, which in turn can lead to damage to blood vessels in the brain (Mehta *et al.*, 2020). Moreover, it was shown that in patients with severe course of COVID-19 increased concentration of D-dimers and significant decrease of platelet count are often observed (Wang *et al.*, 2020b). Therefore, it seems important to monitor patients for the occurrence of serious cardiovascular events.

There are also more and more reports about the impact of SARS-CoV-2 infection on the peripheral nervous system. There are many indications that SARS-CoV-2 may be the cause of Guillain-Barré syndrome (Sedaghat and Karimi, 2020; Alberti *et al.*, 2020; Padroni *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020) and its variant – the Miller-Fisher syndrome. The results of a study conducted in Spain

on almost 64,000 patients with COVID-19 indicate that symptoms of Guillain-Barré syndrome are rare (0.13% of patients with COVID-19), but more frequent than in the general population (OR 4.55, 95% CI 2.09–9.90) (Miró *et al.*, 2020). A summary carried out by Caress *et al.* (2020) showed that an average of 11 days elapses between the onset of COVID-19 symptoms and the onset of Guillain-Barré syndrome. The most common form of Guillain-Barré syndrome was acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP – 64.8%), and acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN – 13.5%), Miller-Fisher syndrome (13.5%), acute motor axonal neuropathy (AMAN – 2.7%) were less frequent. The clinical symptoms and their severity were similar to those in people not suffering from COVID-19 (Caress *et al.*, 2020).

Potential mechanisms of SARS-CoV-2 neurotoxicity

Genetic materials as well as proteins of various viruses are sometimes detected in nervous system tissues or in cerebrospinal fluid, suggesting that some viruses can directly penetrate the nervous system and cause its damage (Koyuncu *et al.*, 2013; Leber *et al.*, 2016). The entry can occur with blood, as with many flaviviral or herpes infections (Koyuncu *et al.*, 2013; Maximova and Pletnev, 2018; Mustafá *et al.*, 2019). There is a potential possibility that also coronaviruses, including SARS-CoV-2, enter the nervous system via the bloodstream, but there is currently no evidence for this and further research is necessary to confirm this hypothesis (Koyuncu *et al.*, 2013; Desforges *et al.*, 2019).

Another important way for viruses to enter the CNS is the neural pathway. Viruses can migrate through sensory or motor nerve endings using neuronal retrograde or anterograde transport with motor proteins, dyneins and kinesins (Enquist, 2012; Swanson II and McGavern, 2015). Olfactory neural transport is an example of a neural pathway. The unique anatomical organisation of the olfactory nerves and olfactory bulbs in the nasal cavity and forebrain creates a connection between the nasal epithelium and the CNS (Koyuncu *et al.*, 2013). As a result, coronaviruses can enter the brain through the olfactory tract already in the early stages of infection (Desforges *et al.*, 2019). It was shown that after infection, the coronavirus can reach the entire brain and cerebrospinal fluid through the olfactory nerve and olfactory bulbs within 7 days; they can also cause an inflammatory and demyelinating reaction. Experiments on mice showed that the removal of olfactory bulbs leads to a significant reduction in viral spread into the CNS (Perlman *et al.*, 1990; Bohmwald *et al.*, 2018).

Nervous system damage can also occur as a result of hypoxia, which often occurs in people with COVID-19 (Guo *et al.*, 2020). Intense multiplication of the virus in

lung tissue cells leads to diffuse alveolar and interstitial exudate and oedema. This in turn leads to abnormal gas exchange in the pulmonary alveolus and CNS hypoxia, increasing anaerobic metabolism in brain cell mitochondria. If the hypoxia is not reduced, cerebral oedema and cerebral circulatory disorders can deteriorate rapidly. In the case of intracranial hypertension, a gradual increase in cerebral dysfunction, sleepiness, disturbances of consciousness and even coma are observed. In addition, in people at particular risk of developing cerebrovascular disease, hypoxia can lead to acute cardiovascular events, such as ischaemic stroke (Abdennour *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2020).

Nervous system damage associated with a viral infection can also be caused by the activation of the immune system (Klein *et al.*, 2017). The pathology of severe viral infections is closely related to the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). SIRS may be initiated in the course of severe pneumonia caused by a SARS-CoV-2 infection. It seems that early inclusion of anti-inflammatory treatment effectively prevents damage to both the immune system and the nervous system (Mehta *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2020). SARS and COVID-19 led to many deaths, most of which were caused by multi-organ failure caused by viral immune disorders (Ye *et al.*, 2020b; Chen *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020). The ability of coronaviruses to infect macrophages, microglia and astrocytes in the CNS is of particular importance. A neurotropic virus can activate the glial cells and induce inflammation (Li *et al.*, 2004). It was shown that the concentration of interleukin 6 (IL-6), an important cytokine storm factor, is positively correlated with the severity of COVID-19 symptoms in the examined patients (Wan *et al.*, 2020). In addition, the activation of immune cells in the brain can lead to chronic inflammation and CNS damage (Wu *et al.*, 2020).

Among the possible mechanisms of neurotoxicity of SARS-CoV-2, attention is also drawn to the interaction of the virus with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 is a cardio-cerebral blood vessel protection factor found in various organs, including the nervous system and skeletal muscles, playing an important role in the regulation of blood pressure and anti-atherosclerotic mechanisms (Miller and Arnold, 2019). It appears that ACE2 is also an important target for various coronaviruses and influenza viruses (Turner *et al.*, 2004; Wrapp *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2014). These viruses, by binding to ACE2, can lead to the increase in blood pressure, which increases the risk of cerebral haemorrhage. In addition, given that the spike protein of SARS-CoV-2 may interact with ACE2 expressed in the capillary endothelium, the virus may also damage the blood-brain barrier and thus enter the CNS (Baig *et al.*, 2020). Given that ACE2 is a functional receptor for SARS-CoV-2, there were initially concerns about the more severe course of COVID-19 in patients using angiotensin-converting-enzyme

inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) (Zheng *et al.*, 2020). However, the latest research results contradict this thesis and indicate that the use of ACE or ARB inhibitors does not affect the increased risk of COVID-19 or severe course of the disease (Mancia *et al.*, 2020; Reynolds *et al.*, 2020).

COVID-19 treatment options

Intensive work is underway to develop effective methods of prevention and treatment of COVID-19. Attempts are being made to use for this purpose drugs used in the treatment of malaria and autoimmune diseases, antiviral drugs developed to combat other virus species and antibodies from people who recovered from COVID-19. Many research teams around the world are also working intensively on the development of the vaccine (EMA, 2020).

The ongoing randomised multicentre clinical trials around the world are particularly noteworthy: SOLIDARITY conducted by WHO and its partners, the British RECOVERY study and the French DISCOVERY study. These studies evaluate the efficacy of several therapeutic options, including remdesivir, lopinavir with ritonavir, lopinavir with ritonavir and interferon beta-1a and hydroxychloroquine, dexamethasone, azithromycin, tocilizumab, plasma from persons who recovered from the disease. All these studies have already completed work on the use of hydroxychloroquine due to its ineffectiveness – no positive effect on the reduction of mortality within 28 days or reduction of disease duration among patients hospitalised with COVID-19 (WHO, 2020b; Torjesen, 2020).

Among the tested drugs, the most promising results have been obtained so far in the case of remdesivir. It is an antiviral drug previously used to treat, among others, Ebola hemorrhagic fever and infections caused by MERS and SARS coronaviruses. In May 2020, this drug received

emergency use authorisation in severe COVID-19 in the USA (FDA, 2020), and on 3 July 2020, the European Commission granted a conditional marketing authorisation for Veklury, containing remdesivir as an active substance. Remdesivir is the first causative drug against SARS-CoV-2 registered in the EU with COVID-19 indication.

The RECOVERY study also showed benefits of administering dexamethasone to patients – mortality was significantly reduced among patients treated with moderate doses of dexamethasone (6 mg per day for 10 days) (RECOVERY, 2020).

As numerous studies are carried out to develop effective treatment for COVID-19, it is necessary to continuously follow the evolving guidelines (National Institutes of Health, 2020).

Conclusions

The data from the literature on neurological symptoms in patients with COVID-19 are quite limited for the time being, but they provide evidence that SARS-CoV-2 infections can affect the functioning of the nervous system. It is now believed that in certain situations such infections can develop into persistent infections, leading to the development of neurological diseases. Therefore, persons infected with SARS-CoV-2 should be assessed early for the occurrence of neurological symptoms, including headache, disturbances of consciousness or paraesthesia. Analysis of cerebrospinal fluid and proper treatment of neurological complications associated with the infection may improve prognosis in patients with severe course of COVID-19.

Knowledge of SARS-CoV-2 and COVID-19 is constantly improving and recommendations are often changing, so all doctors, including neurologists, need to keep up to date and adapt their actions to changing medical knowledge and the epidemiological situation. ■

Wprowadzenie

W grudniu 2019 roku w chińskim mieście Wuhan wystąpiły pierwsze przypadki choroby wywołanej nowym gatunkiem koronawirusa – SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), które bardzo szybko wzbudziły niepokój i zainteresowanie lekarzy oraz naukowców. Obecnie z pandemią choroby wywołanej przez SARS-CoV-2, czyli COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) zmaga się już cały świat. Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) mówią o ponad 30 mln osób zakażonych SARS-CoV-2 i o ponad 900 tys. zgonów spowodowanych COVID-19 (WHO, 2020a).

Z badań przeprowadzonych w Chinach wynika, że oprócz objawów ogólnych oraz ze strony układu oddechowego, u 36,4% (78/214) chorych z COVID-19 występują objawy neurologiczne, w tym bóle głowy, zaburzenia świadomości oraz parestezje. Zauważono także, że pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby są bardziej narażeni na wystąpienie zaburzeń neurologicznych niż chorzy z łagodnym lub umiarkowanie ciężkim charakterem objawów (Mao i wsp., 2020). Ponadto, wyniki badań autopsyjnych ujawniły obrzęk tkanki nerwowej i częściową degenerację neuronów u niektórych zmarłych z powodu COVID-19 (Wu i wsp., 2020). Podobne dane wynikają z badań przeprowadzonych we Włoszech. Mahammedi

i wsp. wykazali występowanie istotnych objawów neurologicznych u 15% (108/725) chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 (Mahammedi i wsp., 2020). W związku z trwającą obecnie pandemią COVID-19 istotne wydaje się zwrócenie uwagi na wpływ zakażeń SARS-CoV-2 na układ nerwowy. W niniejszym artykule dokonano przeglądu literatury dotyczącej epidemiologii oraz możliwych mechanizmów neuroinwazji.

Koronawirusowe infekcje OUN

Wiele zakażeń wirusowych może prowadzić do poważnych zaburzeń budowy i funkcji układu nerwowego, w tym m.in. do ciężkiego zapalenia mózgu, encefalopatii oraz ciężkich zmian demielinizacyjnych (Michalícova i wsp., 2017). Niektóre wirusy wykazują działanie neurotropowe i mogą przedostawać się do układu nerwowego, gdzie atakują makrofagi, komórki mikrogleju lub astrocycy (Al-Obaidi i wsp., 2018).

Pojawienie się nowych, wysoce zakaźnych gatunków koronawirusów spowodowało zwiększenie zainteresowania naukowców tymi patogenami. Przeważająca część koronawirusów ma podobną strukturę oraz drogę zakażenia, stąd też zasadne wydaje się podejrzenie, że poznane wcześniej patomechanizmy odpowiedzialne za rozwój infekcji koronawirusowych występują także w przypadku zakażenia SARS-CoV-2. Wcześniejsze badania wskazują, że zakażenia koronawirusowe nie zawsze ograniczają się do dróg oddechowych, mogą one także wnikać do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że neuroinwazja i neurotropizm są wspólną cechą ludzkich koronawirusów (Desforges i wsp., 2019).

Koronawirusy są jednonicowymi wirusami RNA o średnicy ok. 100 nm i kulistym bądź owalnym kształcie. Na powierzchni ich otoczki znajdują się glikoproteiny, tworzące wyraźne wypustki, co upodabnia ich obraz w mikroskopie elektronowym do korony. Spośród obecnie znanych wirusów RNA koronawirusy mają najdłuższy genom – składa się on z około 26–32 kb (1 kb = 1000 par zasad) (Schoeman and Fielding, 2019).

Do 2019 roku poznano 6 gatunków koronawirusów powodujących zakażenia u ludzi. Cztery z nich (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) wywołują przeziębienia o łagodnym przebiegu. Dwa pozostałe (SARS i MERS) mogą prowadzić do zagrażającej życiu ostrej niewydolności oddechowej. SARS-CoV-2 jest nowo odkrytym, siódmym gatunkiem koronawirusa, który wywołuje zakażenia u człowieka (Yang i wsp., 2020b). Z dostępnych badań wynika, że zarówno SARS-CoV, MERS-CoV, jak i SARS-CoV-2 mogą powodować wystąpienie objawów neurologicznych (Wu i wsp., 2020).

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Saad i wsp. wykazano, że u 25,7% chorych zakażonych wirusem MERS obserwowano splątanie, a u 8,6%

pacjentów występowały napady drgawek (Saad i wsp., 2014). Z kolei Kim i wsp. wykazali, że prawie u 20% chorych z zakażeniem MERS-CoV występowały zaburzenia neurologiczne, którym – co ciekawe – nie towarzyszyły objawy oddechowe, a ich wystąpienie obserwowano z 2–3-tygodniowym opóźnieniem (Kim i wsp., 2017).

Wykazano również, że także wirus SARS-CoV może wywoływać choroby neurologiczne, takie jak polineuropatia, zapalenie mózgu lub udar niedokrwienny (Tsai i wsp., 2005). Badania autopsyjne wykazały, że u większości chorych z SARS obserwowano obrzęk mózgu i rozszerzenie naczyń oponowych. Ponadto w mózgach osób z SARS wykrywano nacieki monocytów i limfocytów w ścianie naczyń, zmiany niedokrwienne, demielinizację włókien nerwowych oraz obecność wirusa SARS-CoV (Gu i wsp., 2005).

Chorzy zakażeni SARS-CoV-2 mają różnorodne objawy – od gorączki lub łagodnego kaszlu do zapalenia płuc i rozległego uszkodzenia wielonarządowego. Dane kliniczne wskazują, że niektórzy pacjenci z COVID-19 mają objawy podobne do zaburzeń towarzyszących zakażeniom OUN, takie jak ból głowy (obserwowany u 6–9% chorych), (Huang i wsp., 2020; Yang i wsp., 2020a; Wang i wsp., 2020a), lub zaburzenia świadomości (Mao i wsp., 2020). Ponadto, coraz większa liczba chorych z COVID-19 zgłasza nagłą utratę zapachu lub smaku (Giacomelli i wsp., 2020; Hopkins i wsp., 2020; Moein i wsp., 2020; Gane i wsp., 2020; Marinosci i wsp., 2020). Donoszono również o przemijającej ślepotie korowej (Kaya i wsp., 2020) i objawach udaru niedokrwiennego mózgu, m.in. u chorych młodych, przed 50. rokiem życia (Oxley i wsp., 2020). W przeprowadzonych dotychczas badaniach wystąpienie udaru niedokrwiennego obserwowano u 0,9–2,5% pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 (Rothstein i wsp., 2020; Klok i wsp., 2020; Yaghi i wsp., 2020; Lodigiani i wsp., 2020). Zmienność ta prawdopodobnie wynika z różnic w ciężkości choroby hospitalizowanych pacjentów, częstości występowania czynników ryzyka naczyniowego w populacji, zdolności do dokładnego rozpoznania wszystkich udarów w sytuacji przeciążenia służb medycznych oraz z różnic metodologicznych. W przeprowadzonym przez Tan i wsp. (2020) przeglądzie systematycznym obejmującym 135 chorych z COVID-19 i udarem niedokrwiennym mózgu wykazano, że udar wystąpił u 1,2% chorych, a średnia wieku wynosiła 63,4 ± 13,1 lat. U chorych z udarem niedokrwiennym obserwowano zwiększone stężenie D-dimerów, fibrynogenu oraz obecność przeciwciał antyfosfolipidowych.

Warto zwrócić uwagę na stosunkowo długi czas, który mija od początkowych objawów COVID-19 do rozpoznania niedokrwiennego udaru mózgu (≈ 3 tygodnie). Obserwacja ta jest zgodna z gromadzonymi dowodami na istnienie stanu nadkrzepliwości wywołanego infekcją, który u wielu pacjentów rozwija się w początkowych tygodniach choroby (Du i wsp., 2020; Spiezia i wsp., 2020). Innymi proponowanymi mechanizmami zaangażowanymi

w patogenezę udaru niedokrwinnego w przebiegu COVID-19 są m.in. kardiomiopatia wirusowa oraz nasilona wielonarządowa reakcja zapalna (Rothstein i wsp., 2020). Istotnym ograniczeniem przeprowadzonych dotychczas badań jest niewielka ogólna liczba zarejestrowanych chorych z udarem mózgu. Dalsza charakterystyka dużych kohort pacjentów z udarem mózgu z COVID-19 powinna pozwolić na dokładniejsze określenie względnego udziału różnych mechanizmów w ryzyku udaru.

Uszkodzenia układu nerwowego wywołane przez SARS-CoV-2

W piśmiennictwie opisano już kilka przypadków zapalenia mózgu u chorych zakażonych SARS-CoV-2. U osób z COVID-19 potwierdzono również obecność SARS-CoV-2 w płynie mózgowo-rdzeniowym, tym samym klinicznie weryfikując wirusowe zapalenie mózgu (Moriguchi i wsp., 2020; Poyiadji i wsp., 2020; Ye i wsp., 2020a). Zapalenie mózgu charakteryzuje się ostrym początkiem, a jego najczęstsze objawy to ból głowy, gorączka (głównie wysoka), wymioty, drgawki i zaburzenia świadomości (Ellul i Solomon, 2018).

Wydaje się, że u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 może dojść także do rozwoju zakaźnej toksycznej encefalopatii. Jest to rodzaj odwracalnej dysfunkcji mózgu wywołanej przez czynniki takie jak toksyczność układowa, zaburzenia metaboliczne i niedotlenienie wywołane ostrą infekcją (Mizuguchi i wsp., 2007; Tauber i wsp., 2017; Young, 2013). Podstawowe zmiany patologiczne w tej chorobie obejmują obrzęk mózgu. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego nie wskazuje na współwystępowanie stanu zapalnego. Objawy kliniczne choroby są złożone i mogą być różnorodne. U pacjentów z łagodnym przebiegiem mogą wystąpić bóle głowy, dysfagia, zaburzenia psychiczne i delirium. U chorych z poważną postacią choroby może wystąpić dezorientacja, utrata przytomności, śpiączka i porażenie kończyn (Dobbs, 2011; Mizuguchi i wsp., 2007). Przyczyną tej choroby może być ostra infekcja wirusowa, której przykładem jest infekcja dróg oddechowych spowodowana przez wirusa SARS-CoV-2. U pacjentów z COVID-19 często występuje ciężkie niedotlenienie i wiremia, które mogą powodować toksyczne encefalopatie (Guo i wsp., 2020). Ponadto u prawie 40% chorych z COVID-19 występują bóle głowy, zaburzenia świadomości i inne objawy dysfunkcji mózgu (Mao i wsp., 2020), a badanie autopsyjne wykazało, że u pacjentów z COVID-19 wykryto obrzęk mózgu (Xu i wsp., 2020). Wyniki te dostarczają dowodów, że COVID-19 może powodować zakaźną toksyczną encefalopatię, chociaż potrzebne są jeszcze dalsze badania dla potwierdzenia tej teorii.

Opublikowane w ostatnim czasie opisy przypadków wskazują również na możliwość rozwoju poinfekcyjnego poprzecznego zapalenia rdzenia u pacjentów z COVID-19 (Munz i wsp., 2020; Zachariadis i wsp., 2020; Sarma

i Bilello, 2020). Jest to rzadkie następstwo niektórych zakażeń wirusowych, wcześniej niełączone z COVID-19. W cytowanych pracach autorzy podkreślają, że wykluczili inne możliwe przyczyny poprzecznego zapalenia rdzenia, a początek występowania objawów miał miejsce kilka bądź kilkanaście dni po ustąpieniu typowych objawów COVID-19. Obecne doniesienia mają jedynie charakter opisu pojedynczych przypadków, nie przeprowadzono dotychczas żadnego podsumowania na temat częstości występowania poprzecznego zapalenia rdzenia, wieku zachorowania lub czynników ryzyka.

Wiele dowodów wskazuje na to, że infekcje, zwłaszcza dróg oddechowych, są niezależnym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych mózgu (Elkind, 2007; Warren-Gash i wsp., 2018). Badania dowodzą, że zakażenia koronawirusami, zwłaszcza SARS-CoV-2, mogą być przyczyną wystąpienia burzy cytokinowej, która z kolei może prowadzić m.in. do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu (Mehta i wsp., 2020). Wykazano ponadto, że u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 często obserwowane jest zwiększone stężenie D-dimerów i znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi (Wang i wsp., 2020b). W związku z powyższym istotne wydaje się monitorowanie chorych w kierunku wystąpienia poważnych zdarzeń serowo-naczyniowych.

Pojawia się również coraz więcej doniesień o wpływie zakażenia SARS-CoV-2 na obwodowy układ nerwowy. Wiele wskazuje na to, że SARS-CoV-2 może być przyczyną wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo (Sedaghat i Karimi, 2020; Alberti i wsp., 2020; Padroni i wsp., 2020; Zhao i wsp., 2020) oraz jego wariantu – zespołu Millera-Fishera. Wyniki badań przeprowadzonych w Hiszpanii na prawie 64 tys. chorych z COVID-19 wskazują, że objawy zespołu Guillaina-Barrégo występują rzadko (0,13% pacjentów z COVID-19), ale częściej niż w populacji ogólnej (OR 4,55, 95% CI 2,09–9,90) (Miró i wsp., 2020). Podsumowanie przeprowadzone przez Caress i wsp. (2020) wykazało, że od wystąpienia objawów COVID-19 do wystąpienia objawów zespołu Guillaina-Barrégo mija średnio 11 dni. Najczęstszą postacią zespołu Guillaina-Barrégo była ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna (AIDP, *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy* – 64,8%), rzadziej występowały: ostra ruchowo-czuciowa neuropatia aksonalna (AMSAN, *acute motor and sensory axonal neuropathy* – 13,5%), zespół Millera-Fishera (13,5%), ostra ruchowa neuropatia aksonalna (AMAN, *acute motor axonal neuropathy* – 2,7%). Objawy kliniczne oraz ich nasilenie były podobne jak u osób niechorujących na COVID-19 (Caress i wsp., 2020).

Potencjalne mechanizmy neurotoksyczności SARS-CoV-2

Materiał genetyczny, a także białka różnych wirusów bywają wykrywane w tkankach układu nerwowego lub

w płynie mózgowo-rdzeniowym, co sugeruje, że niektóre wirusy mogą bezpośrednio wnikać do układu nerwowego i powodować jego uszkodzenie (Koyuncu i wsp., 2013; Leber i wsp., 2016). Do wnikięcia może dochodzić m.in. z krwią, tak jak w przypadku wielu infekcji flawiwirusowych lub wirusami herpes (Koyuncu i wsp., 2013; Maximova i Pletnev, 2018; Mustafá i wsp., 2019). Potencjalnie istnieje możliwość, że także koronawirusy, w tym SARS-CoV-2, wnikają do układu nerwowego drogą krwi, jednak w chwili obecnej brakuje na to dowodów i niezbędne są dalsze badania celem potwierdzenia tej hipotezy (Koyuncu i wsp., 2013; Desforges i wsp., 2019).

Inną ważną drogą, którą wirusy mogą dostać się do OUN, jest droga neuronalna. Wirusy mogą migrować poprzez zakończenia nerwów czuciowych lub ruchowych, korzystając z neuronalnego transportu wstecznego lub zstępującego przy udziale białek motorycznych, dynein i kinein (Enquist, 2012; Swanson II i McGavern, 2015). Przykładem szlaku neuronalnego jest węchowy transport neuronalny. Unikalna anatomiczna organizacja nerwów węchowych i opuszek węchowych w jamie nosowej i przodomózgowiu tworzy połączenie pomiędzy nabłonkiem nosa a OUN (Koyuncu i wsp., 2013). W konsekwencji koronawirusy mogą przedostawać się do mózgu przez drogi węchowe już we wczesnych stadiach infekcji (Desforges i wsp., 2019). Wykazano, że po zakażeniu koronawirus może dotrzeć do całego mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego przez nerw węchowy i opuszki węchowe w ciągu 7 dni i wywołać reakcję zapalną oraz demielinizacyjną. Doświadczenia przeprowadzone na myszach wykazują, że usunięcie opuszek węchowych prowadzi do znacznego ograniczenia inwazji wirusów do OUN (Perlman i wsp., 1990; Bohmwald i wsp., 2018).

Do uszkodzeń układu nerwowego może także dojść w wyniku niedotlenienia, które często występuje u osób chorujących na COVID-19 (Guo i wsp., 2020). Intensywne namnażanie się wirusa w komórkach tkanki płucnej prowadzi do rozproszonego wysięku pęcherzykowego i śródmiąższowego oraz powstania obrzęku. To z kolei prowadzi do zaburzeń wymiany gazowej w pęcherzykach płucnych i niedotlenienia OUN, zwiększając metabolizm beztlenowy w mitochondriach komórek mózgowych. Jeśli niedotlenienie nie zostanie zmniejszone, obrzęk mózgu i zaburzenia krążenia mózgowego mogą ulec gwałtownemu pogorszeniu. W przypadku nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obserwuje się stopniowe narastanie zaburzeń czynności mózgu, występuje senność, zaburzenia świadomości, a nawet śpiączka. Ponadto u osób szczególnie narażonych na rozwijającą się chorobę mózgowo-naczyniową, niedotlenienie może prowadzić do ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwieny mózgu (Abdenmour i wsp., 2012; Wu i wsp., 2020).

Uszkodzenie układu nerwowego związane z infekcją wirusową może być także spowodowane aktywacją układu odpornościowego (Klein i wsp., 2017). Patologia ciężkich zakażeń wirusowych jest ściśle związana z rozwojem zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Do zapoczątkowania SIRS może dojść w przebiegu ciężkiego zapalenia płuc wywołanego zakażeniem SARS-CoV-2. Wydaje się, że wczesne włączenie leczenia przeciwzapalnego skutecznie zapobiega uszkodzeniom zarówno układu odpornościowego, jak i układu nerwowego (Mehta i wsp., 2020; Fu i wsp., 2020). SARS i COVID-19 doprowadziły do wielu zgonów, z których większość spowodowana była niewydolnością wielonarządową wywołaną przez wirusowe zaburzenia immunologiczne (Ye i wsp., 2020b; Chen i wsp., 2020; Wu i wsp., 2020). Szczególnie znaczenie ma zdolność koronawirusów do zakażenia makrofagów, mikrogleju i astrocytów w OUN. Wirus neurotropowy może aktywować komórki glejowe i indukować stan zapalny (Li i wsp., 2004). Wykazano, że stężenie interleukiny-6 (IL-6), ważnego czynnika burzy cytokinowej, jest pozytywnie skorelowane z nasileniem objawów COVID-19 u badanych chorych (Wan i wsp., 2020). Ponadto aktywacja komórek odpornościowych w mózgu może prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego i uszkodzenia OUN (Wu, i wsp. 2020).

Wśród możliwych mechanizmów neurotoksyczności SARS-CoV-2 zwraca się również uwagę na interakcje wirusa z enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ang. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). ACE2 jest sercowo-mózgowym czynnikiem ochrony naczyń krwionośnych, występującym w różnych narządach, w tym w układzie nerwowym i mięśniach szkieletowych, odgrywającym istotną rolę w regulacji ciśnienia krwi i mechanizmach przeciwmiażdżycowych (Miller i Arnold, 2019). Okazuje się, że ACE2 jest również ważnym celem dla różnych koronawirusów i wirusów grypy (Turner i wsp., 2004; Wrapp i wsp., 2020; Yang i wsp., 2014). Wymienione wirusy, wiążąc się z ACE2, mogą prowadzić do podwyższenia ciśnienia krwi, co zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Ponadto, biorąc pod uwagę, że białko szczytowe (kolczaste) SARS-CoV-2 może wchodzić w interakcję z ACE2 znajdującym się w śródbłonku włosowatym, wirus może również uszkadzać barierę krew-mózg i w ten sposób przedostawać się do OUN (Baig i wsp., 2020). W związku z tym, że ACE2 stanowi punkt uchwytu dla SARS-CoV-2, pojawiły się początkowo obawy dotyczące cięższego przebiegu COVID-19 u chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora dla angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB) (Zheng i wsp., 2020). Najnowsze wyniki badań przeczą jednak tej tezie i wskazują na brak wpływu stosowania inhibitorów ACE lub ARB na zwiększone ryzyko zachorowania na COVID-19 lub ciężki przebieg choroby (Mancia i wsp., 2020; Reynolds i wsp., 2020).

Możliwości leczenia COVID-19

Trwają intensywne prace nad opracowaniem skutecznych metod zapobiegania oraz leczenia COVID-19. Podejmowane są próby wykorzystania w tym celu leków stosowanych w terapii malarii i chorób autoimmunologicznych, leków przeciwwirusowych opracowanych do zwalczania innych gatunków wirusów oraz przeciwciał pochodzących od osób, które wyzdrowiały z COVID-19. Wiele zespołów badawczych z całego świata intensywnie pracuje także nad opracowaniem szczepionki (EMA, 2020).

Na uwagę zasługują przede wszystkim trwające na świecie randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne: SOLIDARITY, prowadzone przez WHO i jej partnerów, brytyjskie badanie RECOVERY oraz francuskie badanie DISCOVERY. W ramach tych badań oceniana jest skuteczność kilku opcji terapeutycznych, m.in. remdesiwiru, lopinawiru z rytonawirem, lopinawiru z rytonawirem i z interferonem beta-1a i hydroksychlorochiną, deksametazonu, azytromycyny, tocyilizumabu, osocza ozdrowieńców. We wszystkich wspomnianych badaniach zakończono już prace nad wykorzystaniem hydroksychlorochiny ze względu na nieskuteczność – brak korzystnego wpływu na zmniejszenie śmiertelności w ciągu 28 dni lub skrócenie czasu trwania choroby wśród chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 (WHO, 2020b; Torjesen, 2020).

Spośród testowanych leków najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dotychczas w przypadku remdesiwiru. Jest to lek przeciwwirusowy stosowany wcześniej do leczenia m.in. gorączki krwotocznej Ebola i infekcji wywołanych przez koronawirusy MERS i SARS. W maju 2020 r. lek ten został w trybie nadzwyczajnym dopuszczony do stosowania w COVID-19 o ciężkim przebiegu w USA (FDA, 2020), a 3.07.2020 Komisja Europejska przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Veklury, zawierającego

remdesiwir jako substancję czynną. Remdesiwir jest pierwszym lekiem przyczynowym przeciwko SARS-CoV-2, zarejestrowanym w UE we wskazaniu COVID-19.

Badanie RECOVERY wykazało również korzyści z podawania pacjentom deksametazonu – odnotowano znaczne zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów leczonych umiarkowanymi dawkami deksametazonu (6 mg na dobę przez 10 dni), (RECOVERY, 2020).

W związku z prowadzeniem licznych badań ukierunkowanych na opracowanie skutecznego leczenia COVID-19 konieczne jest ciągłe śledzenie zmieniających się wytycznych (National Institutes of Health, 2020).

Wnioski

Dane z literatury dotyczące objawów neurologicznych u chorych z COVID-19 są na razie dość ograniczone, dostarczają jednak dowodów na to, że zakażenia wirusem SARS-CoV-2 mogą wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego. Obecnie uważa się, że w pewnych sytuacjach takie zakażenia mogą przekształcić się w trwałe infekcje, prowadzące do rozwoju chorób neurologicznych. W związku z powyższym osoby zakażone wirusem SARS-CoV-2 powinny być wcześniej oceniane pod kątem występowania objawów neurologicznych, w tym bólu głowy, zaburzeń świadomości lub parestezji. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego oraz właściwe postępowanie w przypadku powikłań neurologicznych związanych z zakażeniem mogą poprawić rokowanie u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19.

Wiedza dotycząca SARS-CoV-2 i choroby COVID-19 stale się pogłębia, a zalecenia często ulegają zmianie, dlatego wszyscy lekarze, w tym również neurologi, muszą śledzić aktualne informacje i dostosowywać swoje działania do zmieniającej się wiedzy medycznej oraz sytuacji epidemicznej. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AW – basic conceptual work, literature collection and interpretation, writing of the article / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa i jego interpretacja, napisanie artykułu; AP – writing of the article, critical reviewing, acceptance of the final

article version / napisanie artykułu, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

1. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. [Interaction brain-lungs]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31, e101-7.
2. Al-Obaidi MM, Bahadoran A, Wang S, Manikam R, Raju CHS, Sekaran S. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol* 2018; 62, 16-27.
3. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P *et al.* Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. 2020; 7, e741.

4. 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; 11, 995-998.
5. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12.
6. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020 Jul 17;10.1002/mus.27024.
7. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; 36, E005.
8. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses* 2019; 12, 14.
9. Dobbs MR. Toxic encephalopathy. *Seminars in neurology*, 2011. © Thieme Medical Publishers, 184-193.
10. Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020.
11. Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol* 2007; 20, 51-57.
12. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis—diagnosis and management. *Clinical Medicine* 2018; 18, 155.
13. EMA 2020. *Treatments and vaccines for COVID-19*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#remdesivir-section> [Dostęp: 16.07.2020].
14. Enquist LW. Five questions about viral trafficking in neurons. *PLoS Pathog* 2012; 8, e1002472-e1002472.
15. FDA 2020. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment> [Dostęp: 16.07.2020].
16. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology* 2020.
17. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020.
18. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020.
19. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202, 415-24.
20. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7, 1-10.
21. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 49, 26.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395, 497-506.
23. Kaya Y, Kara S, Akinci C, Kocaman AS. Transient cortical blindness in COVID-19 pneumonia; a PRES-like syndrome: Case report. *J Neurol Sci* 2020; 413, 116858.
24. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH *et al.* Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13, 227-233.
25. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol* 2017; 18, 132-141.
26. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K *et al.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thrombosis research* 2020.
27. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe* 2013; 13, 379-393.
28. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S *et al.* Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54, 2251-2261.
29. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol* 2004; 78, 3398-406.
30. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research* 2020.
31. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M *et al.* Imaging in Neurological Disease of Hospitalized COVID-19 Patients: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020; 0, 201933.
32. Mancía G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382, 2431-2440.
33. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020.
34. Marinowski A, Landis BN, Calmy A. Possible link between anosmia and COVID-19: sniffing out the truth. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020, 1-2.
35. Maximova OA, Pletnev AG. Flaviviruses and the Central Nervous System: Revisiting Neuropathological Concepts. *Annu Rev Virol* 2018; 5, 255-272.
36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395, 1033-1034.
37. Michalíková, A., Bhide, K., Bhide, M., Kováč, A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol* 2017; 61, 393-400.
38. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res* 2019; 29, 231-243.
39. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A *et al.* Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiology and Infection* 2020; 148, e189.
40. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 186, 45-56.
41. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020.
42. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J *et al.* A first case of meningitis/encephalitis

- associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94, 55-58.
43. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S *et al.* Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology* 2020, 1.
 44. Mustafá YM, Meuren LM, Coelho SVA, De Arruda LB. Pathways Exploited by Flaviviruses to Counteract the Blood-Brain Barrier and Invade the Central Nervous System. *Front Microbiol* 2019; 10, 525-525.
 45. National Institutes of Health 2020. *COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.* <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [Dostęp: 16.07.2020].
 46. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP *et al.* Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 382, e60.
 47. Padroni, M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG *et al.* Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of neurology* 2020, 1.
 48. Perlman S, Evans G, Affifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 1990; 172, 1127-32.
 49. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020, 201187.
 50. Recovery 2020. *Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19.* <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19> [Dostęp: 16.07.2020].
 51. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382, 2441-2448.
 52. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke* 2020; 51, e219-e222.
 53. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; 29, 301-306.
 54. Sarma D, Bilello LAA. Case Report of Acute Transverse Myelitis Following Novel Coronavirus Infection. *Clinical Practice Cases in Emergency Medicine* 2020.
 55. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 2019; 16, 69.
 56. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020; 76, 233-235.
 57. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E *et al.* COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020; 120, 998-1000.
 58. Swanson II PA, MCGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol* 2015; 11, 44-54.
 59. Tauber SC, Eiffert H, Brück W, Nau R. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15, 121-132.
 60. Torjesen I. Covid-19: Hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *BMJ* 2020; 369, m2263.
 61. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, Tu TM, Sharma VK, Yeo LLL, Chan BPL, Tan BYQ. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul 13: 1-9.
 62. Tsai L, Hsieh S, Chang Y. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14, 113.
 63. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25, 291-294.
 64. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020.
 65. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020a; 323, 1061-1069.
 66. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020b; 92, 568-576.
 67. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, Mcmenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018; 51, 1701794.
 68. WHO, 2020a. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/wou-18-september-2020-cleared.pdf?sfvrsn=be6111c8_2 [Dostęp: 20.09.2020].
 69. WHO, 2020b. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Dostęp: 16.07.2020].
 70. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367, 1260-1263.
 71. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; 87, 18-22.
 72. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8, 420-422.
 73. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K *et al.* SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020, STROKEAHA. 120.030335.
 74. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep* 2014; 4, 7027.
 75. 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 Respir Med* 2020a.
 76. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G *et al.* The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020b, 102434.
 77. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020a.
 78. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020b; 80, 607-613.

79. Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30, 454-461.
80. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *Journal of neurology* 2020, 1-3.
81. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology* 2020; 19, 383-384.
82. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17, 259-260.