



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νευροψυχιατρικές Εκδηλώσεις στη Λοίμωξη από τον SARS-CoV-2:

Αιτιολογία και Παθογένεση

Αργυρόπουλος Διονύσιος

ΑΜ: M060620019

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Νταλαμάγκα Μαρία

Ιατρός Βιοπαθολόγος, Καθηγήτρια Κλινικής Βιοχημείας
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Συνεπιβλέποντες: 1. Χρυσούλα Δοξάνη, MSc, MD, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος

στην Ιατρική Βιομετρία

2. Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής

Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σεπτέμβριος

2021



UNIVERSITY OF THESSALY
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM (MSc)
«Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics»

MASTER THESIS

Neuropsychiatric Manifestations in SARS-CoV-2: Etiology and Pathogenesis

Argyropoulos Dionysios

RN: M060620019

Supervisor: Dalamaga Maria, Clinical Pathologist, Professor in Biological
Chemistry-Clinical Biochemistry, Athens Medical School

Co-supervisors: 1. Chrysoula Doxani, MSc, MD, PhD, University Fellow in Medical
Biometry
2. Ioannis Stefanidis, Professor in Internal Medicine-Nephrology
Head, Nephrology Department
University of Thessaly, School of Medicine

September

2021

Περιεχόμενα

A. Περίληψη.....	1
Abstract	2
B. Συντομογραφίες και Ακρωνύμια.....	3
Γ. Εισαγωγή	5
Δ. Μεθοδολογία	5
Ε. Συζήτηση	7
1. Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός – Νευροτροπισμός του SARS-CoV-2	7
Αιματογενής οδός	8
Νευρωνική Οδός	8
Πνευμονογαστρικό Νεύρο	8
2. Πιθανοί μηχανισμοί της νευρομολυσματικότητας (neurovirulence) του SARS-CoV-2	8
Νευρομολυσματικότητα Σχετιζόμενη με την Υποξία (Hypoxia-Related Neurovirulence)	8
Νευρομολυσματικότητα Σχετιζόμενη με τη Φλεγμονή (Inflammation-Related Neurovirulence).....	9
Μολυσματικότητα Σχετιζόμενη με τη Σύνδεση με το Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγιοτενσίνης 2 (Angiotensin Converting Enzyme-2 – ACE2) Binding-Related Neurovirulence).....	9
3. Ειδικές Διαταραχές.....	10
Κατάθλιψη/Διαταραχές Συναισθήματος	12
Αυτοκτονικότητα/Αυτοκτονικός Ιδεασμός	14
Αγχώδεις Διαταραχές/Μετατραυματική Διαταραχή Στρες	15
Απώλεια Μνήμης	16
Διαταραχές Ψυχωτικού Φάσματος/Σχιζοφρένεια.....	16
Οργανικό Ψυχοσύνδρομο	17
Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή	17
Διαταραχές του Ύπνου	18
Νευροψυχιατρικές Διαταραχές στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).....	18
ΣΤ. Συμπεράσματα	19
Ζ. Βιβλιογραφία.....	19

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Ο SARS-CoV-2, ο ιός που προκάλεσε την πανδημία της COVID-19, έχει μελετηθεί πολύ ως προς τις επιπτώσεις του στα διάφορα συστήματα του οργανισμού. Πρόσφατα έχει αυξηθεί ο αριθμός των μελετών που αναδεικνύουν το ζήτημα των λειτουργικών επιπτώσεων της λοίμωξης με τον SARS-CoV-2 που αφορούν τη νευροψυχιατρική σφαίρα.

Στόχοι: Η διερεύνηση του νευροτροπισμού του ίδιου του ιού, καθώς και της αιτιολογίας/αιτιοπαθογένειας πίσω από τις κυριότερες μακροχρόνιες νευροψυχιατρικής φύσεως επιπτώσεις του.

Μεθοδολογία: Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane. Ο βασικός αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο (“SARS-CoV-2” OR “COVID-19”) AND (“neuropsychiatric” OR “symptoms” OR “manifestations”), ο οποίος τροποποιήθηκε ανάλογα με τις απαιτήσεις της κάθε μηχανής αναζήτησης.

Συζήτηση: Δίνονται κάποια δεδομένα για τον νευροτροπισμό του ιού και πληροφορίες για την αιτιοπαθογένεια πίσω από τις σημαντικότερες επιπτώσεις του στη νευροψυχιατρική σφαίρα, ήτοι, την Κατάθλιψη, την Αυτοκτονικότητα, τις Αγχώδεις Διαταραχές και τη Μετατραυματική Διαταραχή Στρες, την Απώλεια Μνήμης, τις Διαταραχές Ψυχωτικού Φάσματος και Σχιζοφρένεια, το Οργανικό Ψυχοσύνδρομο, την Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή και τις Διαταραχές του Ύπνου.

Συμπέρασμα: Πράγματι ο SARS-CoV-2 προκαλεί μεγάλη ποικιλία νευροψυχιατρικών διαταραχών, για τον παθογενετικό μηχανισμό των οποίων λίγα είναι γνωστά επί του παρόντος. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετά-αναλύσεις πάνω στον επιπολασμό των επιμέρους νοσημάτων που προκαλεί ο ιός, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς τα ποσοστά στα οποία καταλήγουν, αλλά παραμένουν σε κάθε περίπτωση, πολύ υψηλότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά στον γενικό πληθυσμό. Αποτελούν επομένως, ισχυρή ένδειξη του γεγονότος ότι αυτό το φάσμα των εκδηλώσεων του SARS-CoV-2 είναι ένα ζήτημα που δεν δύναται να αγνοηθεί, ενώ μέτρα δημόσιας υγείας πρέπει να ληφθούν για την πρόληψη της εμφάνισής τους αλλά και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους.

Λέξεις Κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, κορωνοϊός, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, χρόνια COVID

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2, which is responsible for the global pandemic of COVID-19, has been studied extensively in terms of its effects on the various systems. Recently, there has been an increase in the number of studies highlighting the neuropsychiatric effects of SARS-CoV-2 infection.

Objectives: The investigation of the neurovirulence of the virus itself, as well as the etiology and pathogenesis behind its main long-term neuropsychiatric effects.

Methodology: The PubMed, Scopus and Cochrane databases were searched. The basic search term that was utilized was as follows: ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("neuropsychiatric" OR "symptoms" OR "manifestations"). The final search term that was used for each search engine, was modified according its specific requirements.

Discussion: Some data is provided regarding the neurovirulence of the virus, along with information on the etiology behind its most important neuropsychiatric effects, namely, Depression, Suicide, Anxiety Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder, Memory Loss, Psychotic Disorders and Schizophrenia, Delirium, Obsessive Compulsive Disorder and Sleep Disorders.

Conclusion: It becomes evident that SARS-CoV-2 causes a wide variety of neuropsychiatric disorders, the pathogenetic mechanism of which remains mostly unexplored at present. Systematic reviews and meta-analyses on the prevalence of the individual diseases caused by the virus, show great heterogeneity in terms of the rates they conclude; however, the prevalence rates presented are much higher than the corresponding rates in the general population. They are therefore a strong indication that the neuropsychiatric sequelae of the virus form an issue that must not be ignored, and that public health measures must be taken to prevent their reoccurrence and to ensure a multidisciplinary treatment approach.

Keywords: coronavirus, COVID-19, long COVID, neuropsychiatric manifestations, neuropsychiatric symptoms, SARS-CoV-2

Β. Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΥΥΕ	[Άξονας] Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
CRP	C Reactive Protein
CSS	Cytokine Storm Syndrome
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
RBD	Receptor-Binding Domain
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease 2
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha

Γ. Εισαγωγή

Στις 31 Δεκεμβρίου του 2019 ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας (ΠΟΥ) ενημερώθηκε για διάφορα περιστατικά άτυπης πνευμονίας στην Γουχάν της Κίνας, ως αίτιο των οποίων ταυτοποιήθηκε ένας νέος κορωνοϊός, ο οποίος ονομάστηκε SARS-CoV-2¹. Καθώς η πανδημία της ασθένειας αυτής που πλέον είναι γνωστή ως COVID-19 επεκτεινόταν, άρχισε σταδιακά και η αναγνώριση των ψυχιατρικών επιπτώσεων της². Σύμφωνα με τους Rogers κ.συν.³ υπάρχουν διάφοροι λόγοι που μπορούν να εξηγήσουν τις ψυχιατρικές επιπτώσεις αυτής της πανδημίας. Κάποιοι από αυτούς σχετίζονται με τον ευρύτερο κοινωνικό αντίκτυπο της πανδημίας και της κυβερνητικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης και της καραντίνας. Τόσο ο εκτεθειμένος όσο και ο μη εκτεθειμένος στον ιό πληθυσμός μπορεί να είναι επιρρεπής, λόγω συγκεκριμένων εμπειριών όπως το γενικευμένο άγχος, η κοινωνική απομόνωση, το stress στο υγειονομικό προσωπικό και άλλους «απαραίτητους» εργάτες (essential workers), καθώς και λόγω της ανεργίας και οικονομικών δυσκολιών. Άλλες εμπειρίες μπορεί να είναι πιο ειδικές σε άτομα που νόσησαν, όπως η ανησυχία για την έκβαση της ασθένειας, το στίγμα και αμνησία ή τραυματικές αναμνήσεις σοβαρής νόσου.

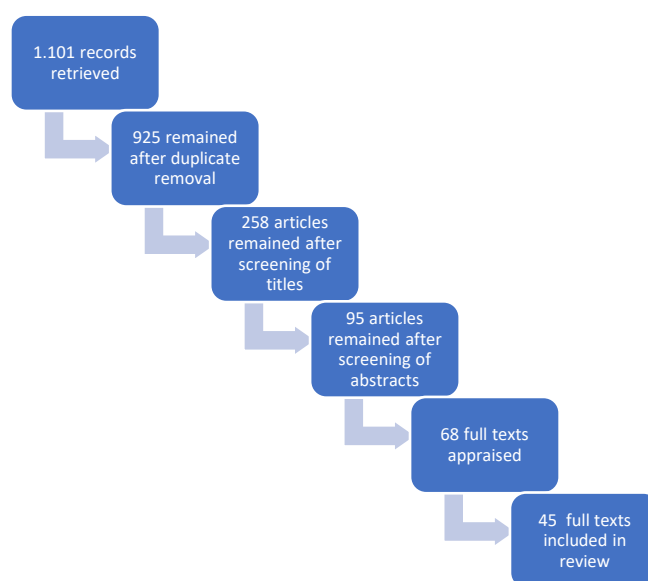
Παράλληλα, είναι ήδη γνωστό και αποδεκτό³, το ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και να προκαλέσουν νευροψυχιατρικά σύνδρομα, επηρεάζοντας τις γνωστικές, συναισθηματικές, συμπεριφορικές και αντιληπτικές δομές. Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές -δηλαδή οι ψυχιατρικές διαταραχές που είναι απόρροια της εγκεφαλικής βλάβης ή ασθένειας- μπορούν να προκύψουν λόγω της άμεσης επίδρασης της μόλυνσης στο ΚΝΣ, είτε έμμεσα, μέσω μιας ανοσολογικής απάντησης ή ιατρικής θεραπείας³. Συμπερασματικά, η σοβαρή νόσηση από διάφορες αιτιολογίες σχετίζεται με ψυχιατρική νοσηρότητα, η οποία οφείλεται εν μέρει στις οργανικές διαταραχές που προκαλούνται από την νόσο και εν μέρει στον ψυχολογικό αντίκτυπο ή τραύμα.

Πρόσφατα έχει αυξηθεί ο αριθμός των μελετών που αναδεικνύουν το ζήτημα των λειτουργικών επιπτώσεων της λοίμωξης με τον SARS-CoV-2, τόσο αυτών που αφορούν τη νευροψυχιατρική σφαίρα⁴, όσο και άλλων^{5,6}, οι οποίες έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία με τον όρο Χρόνια COVID (Long COVID)⁷. Ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι: 1) η διερεύνηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών που προκύπτουν στο πλαίσιο της Χρόνιας COVID, 2) η διερεύνηση του νευροτροπισμού (neuroinflammation) του ιού και του τρόπου που προσβάλλει το ΚΝΣ και 3) η διερεύνηση της αιτιολογίας και αιτιοπαθογένειας των κυριότερων μακροχρόνιων νευροψυχιατρικών επιπτώσεών του.

Δ. Μεθοδολογία

Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, Scopus. Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας διατηρήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις και άρθρα με ελεύθερα διαθέσιμο το πλήρες κείμενο. Η γλώσσα συγγραφής των άρθρων ήταν η Αγγλική. Η αναζήτηση έλαβε χώρα από τον Ιούνιο

μέχρι και τον Αύγουστο του 2021. Στο PubMed χρησιμοποιήθηκε ο όρος αναζήτησης ("SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "COVID-19"[All Fields]) AND ("Behavioral Symptoms"[MeSH Terms] OR "Affective Symptoms"[MeSH Terms] OR "Neurobehavioral Manifestations"[MeSH Terms] OR "Neurologic Manifestations"[MeSH Terms] OR "Brain Injuries"[MeSH Terms])) AND ((ffrft[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])) ο οποίος εξήγαγε 136 αποτελέσματα. Η αναζήτηση στο Scopus έγινε με τους όρους TITLE-ABS-KEY (("COVID-19" OR "SARS-CoV-2") AND (neur* OR psych* OR neuropsych*) AND (symptom* OR manifestation*)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) και απέδωσε 923 αποτελέσματα. Τέλος, η αναζήτηση στην Cochrane έγινε με τον τύπο "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) που απέδωσε 42 αποτελέσματα. Συνολικά έγινε screening 1.101 μελετών, εκ των οποίων έμειναν 925 μετά την αφαίρεση των "duplicates". Εν συνεχεία έγινε screening των τίτλων και από τη διαδικασία απέμειναν 258. Εν συνεχεία έγινε έλεγχος των περιλήψεων, διαδικασία από την οποία επιλέχθηκαν 95 άρθρα. Από τα 95 άρθρα μελετήθηκαν αναλυτικά τα 68. Εξ αυτών, στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα 45. Τα κριτήρια με τα οποία επιλέχθηκαν ήταν τα εξής: Στο πρώτο μέρος που αφορούσε τον νευροτροπισμό του ιού χρησιμοποιήθηκαν άρθρα που περιέγραφαν σε βάθος την διαδικασία με προτίμηση στα άρθρα που περιείχαν αναφορές σε πειραματικά δεδομένα είτε για τον ίδιο τον SARS-CoV-2 είτε για τους άλλους κορωνοϊούς. Αποκλείστηκαν τα άρθρα που δεν αφορούσαν στον SARS-CoV-2 ή δεν μπορούσαν να στηρίξουν τις υποθέσεις τους σχετικά με τον νευροτροπισμό του SARS-CoV-2 σε πειραματικά δεδομένα. Αναφορικά με το δεύτερο μέρος της εργασίας, που αφορά στις ειδικότερες διαταραχές που προκαλεί ο ιός, χρησιμοποιήθηκαν κυρίως μετά-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις που διενεργήθηκαν βάσει του πρωτοκόλλου PRISMA. Ανάμεσα στις ανασκοπήσεις που αφορούσαν στην παθογένεια των επιμέρους διαταραχών του ιού, προτιμήθηκαν εκείνες που στηρίζονταν σε πειραματικά δεδομένα ή μπορούσαν να συσχετίσουν τα υπαρκτά πειραματικά και εργαστηριακά δεδομένα των άλλων κορωνοϊών με παρόμοια εργαστηριακά ευρήματα που έχουν μέχρι τώρα εντοπιστεί και στον SARS-CoV-2. Η διαδικασία φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής (flow chart) Σχήμα 1.



Σχήμα 1

Ε. Συζήτηση

1. Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός – Νευροτροπισμός του SARS-CoV-2

Οι κορωνοϊοί είναι RNA ιοί μονής αλυσίδας. Έχουν ανακαλυφθεί διάφοροι υποτύποι που προσβάλλουν τον άνθρωπο, οι περισσότεροι εκ των οποίων προκαλούν ήπιες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, κατά κανόνα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (ιδίως οι HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, και HCoV-HKU1)⁸. Νέα στελέχη κορωνοϊού προκάλεσαν το ξέσπασμα του Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου (SARS) το 2002, και το Αναπνευστικό Σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) το 2012⁸.

Ο SARS-CoV-2 που προκαλεί τη λοίμωξη COVID-19, ανήκει στην οικογένεια των κορωνοϊών (Coronaviridae), στην υπό-οικογένεια των Orthocoronavirinae. Πιο ειδικά, ανήκει στο υπό-γένος των Sarbecoviruses του γένους των Betacoronaviruses⁹. Αποτελείται από μια μονήρη αλυσίδα RNA των 29.903 βάσεων. Η αλυσίδα αυτή κωδικοποιεί το σύμπλεγμα αντιγραφής-μεταγραφής, καθώς και τις δομικές πρωτεΐνες της ακίδας (spike – S), του περιβλήματος (envelope – E), της μεμβράνης (membrane – M) και του νουκλεοκαψιδίου (nucleocapsid – N)^{10,11}. Επιπλέον, αυτός ο ιός αναγνωρίζεται ως το έβδομο μέλος της οικογένειας των κορωνοϊών και συμπεριλαμβάνεται στην υποομάδα των orthocoronavirinae¹⁰. Σύμφωνα με τους Guadarrama-Ortiz κ.συν.¹¹ ο SARS-CoV-2 σχετίζεται στενά με έναν άλλο κορωνοϊό των νυχτερίδων, που ονομάζεται BatCoV RaTG13, όπως επίσης και με τον SARS-CoV-1. Επιπρόσθετα, ο SARS-CoV-2 έχει κοινή γενετική ταυτότητα με κορωνοϊούς που έχουν απομονωθεί σε παγκολίνους. Κατά συνέπεια, θεωρείται ότι η COVID-19 είναι μια ζωνοσός που προέρχεται από τις νυχτερίδες ή τους παγκολίνους.

Σύμφωνα με τους Guadarrama-Ortiz κ.συν.¹¹, το αρχικό βήμα στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 είναι η αναγνώριση από τους υποδοχείς του, στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή. Αυτό το βήμα διαμεσολαβείται από την ιική πρωτεΐνη της ακίδας (πρωτεΐνη S), η οποία αναγνωρίζει τον ανθρώπινο υποδοχέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), ο οποίος είναι ο ίδιος υποδοχέας για την πρωτεΐνη της ακίδας του SARS-CoV-1. Αυτή η πρωτεΐνη διαθέτει δύο λειτουργικές δομές: την S1 δομή που περιέχει την δομή πρόσδεσης του υποδοχέα (receptor-binding domain-RBD), η οποία είναι και αυτή που συνδέεται με τον υποδοχέα του ACE2 και την S2 δομή, η οποία μεσολαβεί στην πρόσδεση των κυτταρικών μεμβρανών του ιού και του ξενιστή. Κατά συνέπεια, η κατανομή του ACE2 στα διάφορα όργανα είναι κρίσιμος καθοριστής του τροπισμού και της μολυσματικότητας του ιού. Ένας δεύτερος καθοριστής της διαδικασίας της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 είναι η ενεργοποίηση της S πρωτεΐνης. Η διαδικασία αυτή μεσολαβείται από διαφορετικές πρωτεάσες του ξενιστή, οι οποίες εκτελούν το διαχωρισμό του μορίου στις S1/S2 και S'2 θέσεις. Αυτή η πρωτεϊνική επεξεργασία επιτρέπει την πλήρη λειτουργία της S2 δομής και την πρόσδεση των ιικών και κυτταρικών μεμβρανών. Για τον σκοπό αυτό, ο SARS-CoV-2, σε πλήρη ομοιότητα με τον SARS-CoV-1, χρησιμοποιεί την διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2 (transmembrane serine protease - TMPRSS2). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι πρωτεάσες TMPRSS4 και cathepsin L προάγουν επίσης την λοίμωξη από SARS-CoV-2 σε ανθρώπινα εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου και σε κύτταρα τύπου 293/hACE2. Συνεπώς, η κατανομή της έκφρασης στα διάφορα ήδη ιστών των TMPRSS2, TMPRSS4, και της cathepsin L, αποτελεί έναν ακόμα κρίσιμο παράγοντα που καθορίζει τον τροπισμό του ιού. Πράγματι, ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα που αναστέλλουν την λειτουργία αυτών των

πρωτεασών, έχουν προταθεί σαν πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες στην πρόληψη και θεραπεία της COVID-19.

Σύμφωνα με τους Roy κ.συν.¹², οι επικρατέστεροι τρόποι με τους οποίους μπορεί ο SARS-CoV-2 να αποκτήσει πρόσβαση στο ΚΝΣ είναι δύο: η αιματογενής οδός και η νευρωνική οδός.

Αιματογενής οδός

Ο SARS-CoV-2 μπορεί να μολύνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματεγκεφαλικού φραγμού, ή τα λευκοκύτταρα, προκειμένου να διασπαρεί σε άλλους ιστούς. Έχει δειχθεί ότι οι HCoV-229 E και HCoV-OC43 μπορούν να μολύνουν τα ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι ο HCoV-229 E μπορεί να μολύνει δενδριτικά κύτταρα που εκφράζουν την ανθρώπινη αμινοπεπτιδάση-N σε ποντικούς. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρουσιαστεί και από τον SARS-CoV. Ακολούθως, τα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και εν συνεχεία χρησιμεύουν σαν δεξαμενή του ιού, εξυπηρετώντας την μεταφορά του σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του Νευρικού Συστήματος. Στον αντίποδα, η μόλυνση των δενδριτικών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της μη ειδικής ανοσίας και την περαιτέρω διαίωνιση της διασποράς του ιού¹².

Νευρωνική Οδός

Αυτό το είδος μετάδοσης συμβαίνει όταν ο ιός μολύνει τα περιφερικά νεύρα και εισέρχεται στο ΚΝΣ με παλίνδρομο τρόπο, μέσω ενεργητικής αξονικής μεταφοράς. Παραδείγματος χάρη, ο HCoV-OC43 έχει βρεθεί να διασπείρεται από τον οσφρητικό βολβό στον φλοιό και εν συνεχεία προς τον μυελό. Η παρεγκεφαλίδα ωστόσο παραμένει άθικτη. Αυτό το στέλεχος ακόμα έχει ακόμα βρεθεί πως μολύνει τον υπόκαμπο και ύστερα από εκεί προσβάλλει τη σπονδυλική στήλη. Περαιτέρω νευροεκφύλιση μπορεί να συμβεί λόγω της λανθασμένα κατευθυνόμενης ανοσιακής απάντησης του ξενιστή ή/και απευθείας βλάβη στα νευρικά κύτταρα από τα αναπαραγόμενα ιικά σωματίδια όπως στην οξεία εγκεφαλίτιδα¹².

Πνευμονογαστρικό Νεύρο

Καταληκτικά¹¹, όπως και με άλλους αναπνευστικούς ιούς με νευροτρόπο δυναμικό, συμπεριλαμβανομένου του ιού της ινφλουένζας τύπου Α, ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να αποκτήσει πρόσβαση στο ΚΝΣ μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Οι απολήξεις του νεύρου αυτού εντοπίζονται στην αναπνευστική και στη γαστρεντερική οδό, σε τοποθεσίες με υψηλή έκφραση ACE2 και πλούσιες σε εντερικούς νευρώνες με ACE2+TMPRSS2. Από αυτά τα όργανα ο ιός θα μπορούσε να αποκτήσει πρόσβαση στο εγκεφαλικό στέλεχος, εκμεταλλευόμενος την πολικότητα των νευρώνων και την μηχανική που είναι υπεύθυνη για την παλίνδρομη νευρωνική επικοινωνία, μέσω της ενδοκυττάρωσης και της διαμεσολαβούμενης από την κλαθρίνη εξωκυττάρωσης.

2. Πιθανοί μηχανισμοί της νευρομολυσματικότητας (neurovirulence) του SARS-CoV-2

Νευρομολυσματικότητα Σχετιζόμενη με την Υποξία (Hypoxia-Related Neurovirulence)
Αρχικά η αναπνευστική οδός, που αποτελεί και το πιο συχνά και σοβαρά προσβεβλημένο σύστημα, οδηγεί συχνά σε υποξία, η οποία στη συνέχεια έχει σαν αποτέλεσμα ποικίλες εγκεφαλικές βλάβες¹².

Νευρομολυσματικότητα Σχετιζόμενη με τη Φλεγμονή (Inflammation-Related Neurovirulence)

Η ιογενής λοίμωξη πολλαπλασιάζεται, όπως είναι γνωστό, μέσα από έναν καταρράκτη κυτταροκινών (cytokine storm), ο οποίος είναι υπεύθυνος για τα κλινικά της χαρακτηριστικά. Συνεπώς, μια βλάβη φλεγμονώδους αιτιολογίας είναι αρκετά συχνή, δεδομένης της έκρηξης της IL-6, η οποία έχει φανεί σε πολλές μελέτες να παρουσιάζει αιτιώδη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της λοίμωξης¹².

Οι Moreira κ.συν.¹³, σχετικά με τα Οξέα Νευροψυχιατρικά συμπτώματα, αναφέρουν μελέτη των Troger κ.συν., σύμφωνα με την οποία από τους 217 ασθενείς με SARS-CoV-2 που χρειάστηκαν νοσηλεία, σχεδόν οι μισοί είχαν αγγειακές εγκεφαλικές επιπλοκές, εγκεφαλοπάθειες και μυαλγία. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν ελαττωμένο απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων και υψηλή C reactive protein (CRP). Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και σε μελέτες που αφορούν παιδιά. Η υψηλή σηματοδότηση του παράγοντα που ενεργοποιεί τις αποικίες κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), επίσης συνδέεται με την εισβολή του ΚΝΣ από κύτταρα που προέρχονται από μονοκύτταρα, ενώ αναφέρεται και η μελέτη των Serrano-Castro κ.συν., ως ακόμα μια μελέτη που υποστηρίζει την επίμονη φλεγμονή και την εισβολή αιμοποιητικών κυττάρων, όπως λεμφοκυττάρων, δενδριτικών και μακροφάγων σε ασθενείς με SARS-CoV-2. Αναφορικά με την εγκεφαλοπάθεια, οι Troger κ.συν. αξιολόγησαν ασθενείς με COVID-19, στην Γουχάν, με αξιοσημείωτη παρουσία εγκεφαλοπάθειας και με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης σε κάποιους από αυτούς. Διαπίστωσαν δε, σε αιματολογικούς ελέγχους ασθενών με COVID-19 τελικού σταδίου, αυξημένα επίπεδα των προφλεγμονοδών κυτταροκινών, όπως της IL-6, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor alpha - TNF- α). Τα ευρήματα αυτά είναι χαρακτηριστικά του Συνδρόμου που προκαλείται από τον Καταρράκτη των Κυτταροκινών (Cytokine Storm Syndrome-CSS). Τα παραπάνω αποτελούν μερικές ακόμα ενδείξεις των περίπλοκων φλεγμονοδών διεργασιών που σχετίζονται με την λοίμωξη από τον SARS-CoV-2.

Μολυσματικότητα Σχετιζόμενη με τη Σύνδεση με το Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης 2 (Angiotensin Converting Enzyme-2 – ACE2) Binding-Related Neurovirulence)

Η πρόσδεση του ιού στους ACE2 τόσο στον αιματεγκεφαλικό φραγμό, όσο και στις μήνιγγες που καλύπτουν την σπονδυλική στήλη, εξασθενεί την προστατευτική ικανότητα του ενζύμου αυτού προς τον νευρικό ιστό, καθιστώντας τον πιο ευαίσθητο σε βλάβη που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλίτιδα ή μυελίτιδα. Έχουν ακόμα αναφερθεί περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών που συνέβησαν εξαιτίας του SARS-CoV-2, οι οποίες επίσης οφείλονταν στην σύνδεση του ιού με τους ACE2 στα εγκεφαλικά αγγεία, αυξάνοντας έτσι την ενδοαυλική πίεση. Με παρόμοιο τρόπο, η πρόσδεση σε αυτούς τους υποδοχείς στους σκελετικούς μύες έχει σαν αποτέλεσμα σκελετικές μυοπάθειες. Σύμφωνα με αναφορές, η πρόσδεση του SARS-CoV-2 στους υποδοχείς ACE2 οδηγεί σε μείωση στα επίπεδα ACE2 και σε επακόλουθη έκρηξη στο ACE1 εντός του νευρικού συστήματος. Το ACE1 όπως είναι γνωστό, προκαλεί νευρική βλάβη, φλεγμονή, εκφύλιση και νευρική απόπτωση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι αυτοί οι υποδοχείς παρουσιάζουν υψηλή συγκέντρωση στις περιοχές κάτω από την ψαλίδα, στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, στον κεφαλικό μεσοκοιλιακό προμήκη μυελό και στις παρακοιλιακές περιοχές. Επιπρόσθετα, οι υποδοχείς ACE2 είναι παρόντες στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε πολλαπλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του

νευρικού ιστού. Η πρόσδεση του SARS-CoV-2 σε αυτούς τους υποδοχείς θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε συστηματική ενδοθηλίτιδα λόγω της απόπτωσης και στον επακόλουθο θάνατο των νευρικών κυττάρων. Η παρουσία ικών στοιχείων στο εσωτερικό των ενδοθηλιακών κυττάρων υποδεικνύει τον άμεσο αιτιώδη ρόλο του SARS-CoV-2 στον παθογενετικό μηχανισμό¹².

Σύμφωνα με τους Kumar κ.συν.¹⁴, οι υποδοχείς ACE2 είναι παρόντες σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του ρινοφαρυγγικού, του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού, του ανοσολογικού συστήματος αλλά και του εγκεφάλου. Η υψηλή συγκέντρωση των ACE2 στον ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο και η πρόσδεσή τους με τον SARS-CoV-2 είναι πιθανώς υπεύθυνη για συμπτώματα όπως η ανοσμία στην COVID-19. Οι κορωνοϊοί προσδένονται άμεσα στους υποδοχείς ACE2 στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου προξενώντας τον καταρράκτη των κυτταροκινών, ο οποίος προξενεί διάχυτη φλεγμονή σε ασθενείς με COVID-19, οδηγώντας σε βλάβη πολλαπλών οργάνων και σε ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη εγκεφαλοπάθεια, η οποία εκδηλώνεται με σπασμούς και με την μορφή του οργανικού ψυχοσυνδρόμου. Άλλωστε η φλεγμονή του νευρικού συστήματος αποτελεί έναν αναγνωρισμένο μηχανισμό για την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών. Μπορεί ακόμα να προκαλέσει υπερπηκτικές καταστάσεις, προκαλώντας ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά και άλλα επεισόδια αγγειακού τύπου. Το ACE2 διαδραματίζει ακόμα σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ). Η πρόσδεση του SARS-CoV-2 στους ACE2 μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην ΑΠ, η οποία μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας. Το παραπάνω ίσως να αποτελεί εξήγηση για την αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών με COVID-19 με μεταβολικές συννοσηρότητες, όπως αρτηριακή υπέρταση, υψηλό δείκτη μάζας σώματος και διαβήτη. Έχει ακόμα προταθεί, ότι η πρωτεΐνη της ακίδας του SARS-CoV-2 μπορεί να προσδεθεί στους υποδοχείς ACE2 στα τριχοειδή του εγκεφάλου και καταστρέφοντας τον αιματεγκεφαλικό φραγμό, να εισέλθει στον εγκέφαλο απευθείας. Τέλος, ο SARS-CoV-2 μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα φάση στους νευρώνες ασθενών που έχουν αναρρώσει από τις οξείες επιπλοκές της COVID-19, προκαλώντας απομυελίνωση και νευροεκφύλιση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για μακροχρόνιες επιπλοκές.

3. Ειδικές Διαταραχές

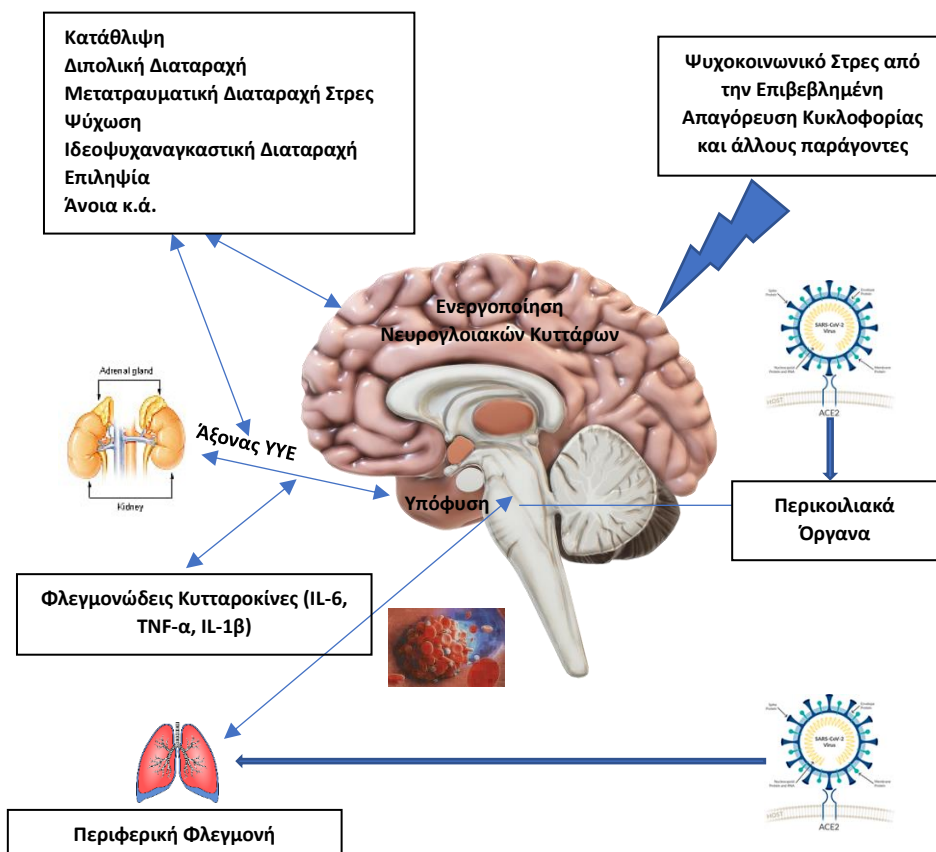
Γίνεται κατανοητό ότι υπάρχουν πολλαπλοί τρόποι με τους οποίους ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλλει το ΚΝΣ. Στην βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί διάφορες νευροψυχιατρικές συνέπειες της προσβολής οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 1^{3,4,15}. Παρακάτω θα αναλυθούν οι σημαντικότερες εξ αυτών και θα δοθούν ορισμένα παθοφυσιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα.

Επιπρόσθετα, στο παρακάτω Σχήμα 2, τροποποιημένο από τους Steardo κ.συν.¹⁰, δίνεται μια γενικότερη εικόνα των νευροψυχιατρικών επιπτώσεων του SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στο σώμα μέσω διαφόρων οδών και προξενεί συστηματική και ιστική φλεγμονή. Η συστηματική φλεγμονή κάνει διαπερατό τον αιματεγκεφαλικό φραγμό σε προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ο ιός μπορεί ακόμα να διαπεράσει τον αιματεγκεφαλικό φραγμό στο επίπεδο των περικουιλιακών οργάνων, ή μέσω παλίνδρομης αξονικής μεταφοράς δια του οσφρητικού βολβού και να μολύνει τον εγκέφαλο, προξενώντας αντιδραστική γλοιώση, η οποία εν συνεχεία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και έκκριση των κυτταροκινών

και άλλων προ-φλεγμονωδών παραγόντων. Ο συνδυασμός της συστηματικής φλεγμονής, της υποξίας που προκύπτει από την αναπνευστική ανεπάρκεια και της νεύρο-φλεγμονής, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τα διάφορα ψυχιατρικά νοσήματα¹⁰.

Πίνακας 1: Νευροψυχιατρικές Εκδηλώσεις της COVID-19

ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΨΥΧΩΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΩΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ
ΖΑΛΗ
ΜΥΑΛΓΙΑ
ΠΟΝΟΣ
ΑΓΕΥΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΜΙΑ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ
ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΚΑΙ ΠΑΡΟΔΙΚΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ
ΕΠΙΛΗΨΙΑ
ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ
ΕΞΩΠΥΡΑΜΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΡΙΖΟΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ
ΑΝΟΙΑ Ή ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗ ΜΝΗΜΗ



Σχήμα 2: Μηχανισμός Πρόκλησης των Νευροψυχιατρικών Επιπτώσεων της COVID-19 (τροποποιημένο από Steardo κ.συν.¹⁰)

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μετά-αναλύσεις που αναδεικνύουν τον επιπολασμό των νευροψυχιατρικών διαταραχών και που σχετίζονται με την COVID-19 και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, καθώς και η κριτική τους αξιολόγηση. Παρατηρούμε ότι όλες οι μελέτες συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών και μελετών, οι οποίες ήταν στην πλειονότητά τους μελέτες παρατήρησης. Οι μελέτες αφορούσαν σίγουρα τις καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές μετά από λοίμωξη με τον SARS-CoV-2, αλλά και άλλες διαταραχές ανάλογα με το δείγμα της μελέτης. Άλλες μελέτες αφορούσαν μόνο το γενικό πληθυσμό και άλλες το γενικό πληθυσμό και τους υγειονομικούς – οι δεύτερες επιδίωξαν και συγκρίσεις μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Παρά τα σημαντικά αυξημένα ποσοστά των ψυχικών διαταραχών στα οποία καταλήγουν, δεν γίνεται να αγνοηθεί το γεγονός ότι όλες οι μελέτες έχουν σημαντικά αυξημένο βαθμό ετερογένειας, κάτι που πρέπει να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Κατάθλιψη/Διαταραχές Συναισθήματος

Σύμφωνα με τους Moreira κ.συν.¹³, τα επίπεδα της CRP, παρουσίασαν θετική συσχέτιση με συμπτώματα κατάθλιψης πολλών ασθενών. Κατά συνέπεια, παρατηρείται ότι η ψυχολογική οδύνη βιώνεται από πολλούς ασθενείς με COVID-19 καθώς και ότι οι δείκτες φλεγμονής σχετίζονται με το βάρος του καταθλιπτικού συναισθήματος σε αυτούς τους ασθενείς.

Σύμφωνα με τους Steardo κ.συν.¹⁰, η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή είναι μια από τις πιο συχνές νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με την φλεγμονώδη βλάβη στον εγκέφαλο. Θεωρούν εν γένει ότι η συστηματική και ιστική απάντηση συνεισφέρουν στην παθοφυσιολογία πολυάριθμων νευροψυχιατρικών διαταραχών, μέσω της τροποποίησης του νευροχημικού περιβάλλοντος, της συναπτικής διαβίβασης και πλαστικότητας, της σύνθεσης και έκκρισης νευροτροφικών παραγόντων, της νευρογένεσης και της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Υπάρχουν πολλά δεδομένα στη βιβλιογραφία που συσχετίζουν την κατάθλιψη με προ-φλεγμονώδεις παράγοντες¹⁶ και με βλάβη στη νευρογλοία¹⁷. Αυτή η συσχέτιση αφορά κυρίως τους υποτύπους της κατάθλιψης που εμφανίζονται στις μεγαλύτερες ηλικίες. Η ενηλικίωση επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα και την δραστηριότητα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στο ΚΝΣ. Η συστηματική μόλυνση μπορεί η ίδια να προκαλέσει μείζονα καταθλιπτική διαταραχή στους ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της εξαρτώμενης από την ηλικία μείωσης της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού¹⁸. Πιο ειδικά ακόμα, τα αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1β στον ορό παρουσιάζουν άμεση συσχέτιση με την Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή σε μεγάλες ηλικίες¹⁹. Παρόμοια, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών παραγόντων και ειδικών συμπτωμάτων, όπως παραδείγματος χάρη, συσχέτιση των υψηλών επιπέδων TNF-α και IL-2 με την απάθεια και την μειωμένη ψυχοκινητικότητα, ενώ η IL-6 συσχετίζεται με την ανηδονία και την αυτοκτονικότητα²⁰. Τα επίπεδα των κυτταροκινών μειώνονται όταν οι ασθενείς επανακτούν τα φυσιολογικά επίπεδα διάθεσης. Σε αντιπαράθεση με τα προηγούμενα, οι κυτταροκίνες παραμένουν αυξημένες σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία^{21,22}. Οι σοβαρές περιπτώσεις της COVID-19 συνδέονται κατά κανόνα με υπέρμετρη ανοσολογική απάντηση από τη μεριά του ξενιστή, η οποία χαρακτηρίζεται πρωτίστως από μαζική αύξηση στα επίπεδα της IL-6 στον ορό, γεγονός το οποίο σχετίζεται άμεσα με δυσμενή έκβαση της νόσου¹⁰. Παράλληλα, έχουν εντοπιστεί υπερβολικά υψηλές συγκεντρώσεις IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ατόμων που αποπειράθηκαν αυτοκτονία²³, ατόμων που πάσχουν είτε από κατάθλιψη είτε σχιζοφρένεια¹⁰, ηλικιωμένους ασθενείς^{24,25} και μητέρες με επιλόχειο κύηση²⁶. Πολλά δεδομένα μάλιστα,

Πίνακας 2: Μετά-αναλύσεις που αναδεικνύουν τον επιπολασμό των νευροψυχιατρικών διαταραχών που σχετίζονται με την COVID-19 και κριτική αξιολόγηση αυτών

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ/ΕΤΟΣ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ (N)	ΕΙΔΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΨΥΧΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ (95% ΔΕ)	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑ
1	Agora κ.συν. (2020) ²⁷ Μελέτες Παρατήρησης PRISMA	28 μελέτες 97.173 συμμετέχοντες	Γενικός Πληθυσμός+ Επαγγελματίες Υγείας	Συγκεντρωτικός επιπολασμός πρωτοπαθών ψυχολογικών νοσημάτων 26% (21-32) PTSD 33% (0-86) Άγχος 28% (21-36) Στρες 27% (14-43) Κατάθλιψη 22% (13-33) Παρόμοια ποσοστά σε επαγγελματίες υγείας 34% (24-44) και γενικό πληθυσμό 33% (27-40)	Η μελέτη είχε σημαντική ετερογένεια με Q test ($p < 0.001$) I^2 statistics ($I^2 = 99.7\%$). Το Doi plot δεν έδειξε συμμετρία, επιβεβαιώνοντας την παρουσία μεροληψίας, αλλά δεν ανευρέθηκε μεροληψία με τον δείκτη ασυμμετρίας (LFK index = -0.15)
2	Cénat κ.συν. (2021) ²⁸ PRISMA	55 μελέτες 189.159 συμμετέχοντες	Γενικός Πληθυσμός+ Επαγγελματίες Υγείας	Κατάθλιψη 15,97% (13,24-19,13) PTSD 21,94% (9,37-43,31) Άγχος 15,15% (12,29-18,54) Αϋπνία 23,87% (15,74-34,48) Ψυχολογική Δυσφορία 13,29% (8,80-19,57) Υψηλότερο ποσοστό αϋπνίας σε επαγγελματίες υγείας σε σχέση με γενικό πληθυσμό	Σημαντική ετερογένεια στα αποτελέσματα $I^2=99,44\%$, Kendall's tau rank order correlation $\tau=-.01$, $p>0.05$ $I^2=99,85\%$, Kendall's tau rank order correlation $\tau=-.08$, $p>0.05$ $I^2=99,58\%$, Kendall's tau rank order correlation $\tau=-.20$, $p<0.05$ $I^2=99,73\%$, Kendall's tau rank order correlation $\tau=-.12$, $p>0.05$ $I^2=99,60\%$, Kendall's tau rank order correlation $\tau=-.08$, $p>0.05$
3	Deng κ.συν. (2021) ²⁹ Μελέτες Παρατήρησης (≥ 10 συμμετέχοντες) PRISMA	31 μελέτες 5.153 συμμετέχοντες	Γενικός Πληθυσμός	Κατάθλιψη 45% (37-54) Άγχος 47% (37-57) Διαταραχές Ύπνου 34%(19-50%) Χωρίς ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των φύλων	Σημαντική ετερογένεια στα αποτελέσματα $I^2=96\%$ $I^2=97\%$ $I^2=98\%$
4	Rogers κ.συν. (2020) ³ Τυχαιοποιημένες Κλινικές μελέτες, Μελέτες Παρατήρησης, Αναφορές Περιστατικών, Ποιοτικές μελέτες PRISMA	65 μελέτες 3.559 συμμετέχοντες	Γενικός Πληθυσμός	Δεδομένα για το μετά της νόσου στάδιο: PTSD 32,2% (23,7-42,0) Κατάθλιψη 14,9% (12,1-18,2) Αγχώδεις Διαταραχές 14,8% (11,1-19,4)	Σημαντική ετερογένεια στα αποτελέσματα λόγω των διαφορών στους χρόνους της επανεξέτασης, των μελετών που παρακολουθούσαν τους ασθενείς μετά τη νόσο, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη συγκρισιμότητα
5	Salari κ.συν. (2020) ³⁰ Μελέτες Παρατήρησης PRISMA	5 μελέτες 9.074 συμμετέχοντες	Γενικός Πληθυσμός	Στρες 29,6% (24,3-35,4) Άγχος 31,9% (27,5-36,7) Κατάθλιψη 33,7% (27,5-40,6)	Σημαντική ετερογένεια στα αποτελέσματα $I^2=96,8\%$, Egger's test $p= 0,304$ $I^2=99,3\%$, Egger's test $p= 0,064$ $I^2=99,4\%$, Egger's test $p= 0,073$

υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές στα επίπεδα της IL-6, τόσο στο πλάσμα όσο και στον εγκέφαλο, εμπλέκονται στην εμφάνιση κατάθλιψης, παρότι άλλοι παράγοντες, τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικής φύσης, παρέχουν σημαντική συνεισφορά³¹. Εντός του ΚΝΣ, η IL-6 δρα ως ένας προ-φλεγμονώδης διαμεσολαβητής, ο οποίος προωθεί τη σύνθεση και την έκκριση επιπρόσθετων φλεγμονωδών παραγόντων και πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα³². Κατά συνέπεια, η IL-6 μαζί με τον TNF-α και την IL-1β, θεωρούνται από κοινού μερικοί από τους πιο σημαντικούς ρυθμιστές της ανοσολογικής απάντησης στον εγκέφαλο³³⁻³⁶. Τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοιακά κύτταρα είναι οι κύριοι ανταποκριτές στην IL-6, αλλά είναι και υπεύθυνα για την παραγωγή της, σε απάντηση στην εγκεφαλική βλάβη, στα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με τα διάφορα παθογόνα (συμπεριλαμβανομένων των ιών και των συστατικών τους), σε νευροδιαβιβαστές και σε προ-φλεγμονώδεις αγγελιοφόρους¹⁰. Υψηλά επίπεδα IL-6 έχουν καταγραφεί περιστασιακά στο πλάσμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στον προμετωπιαίο λοβό (post-mortem), ασθενών με αυτοκτονικό ιδεασμό, με ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας αλλά και σε ασθενείς που διέπραξαν αυτοκτονία¹⁰. Παρόλα αυτά, δεν έχει βρεθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της IL-6 του πλάσματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ούτε εντοπίστηκε συσχέτιση με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης³⁷. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα IL-6 σχετίζονται επίσης με αυτοκτονικές ενδοφαινοτυπικές συμπεριφορές, όπως διαταραχές της προσωπικότητας, επιθετικότητα και παρορμητικότητα³⁸. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με πολυάριθμα ευρήματα που αποδεικνύουν το ρόλο των κυτταροκινών στη ρύθμιση συναισθημάτων και συμπεριφορών, μέσω της αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και με διάφορα νευρικά μονοπάτια³⁹.

Πράγματι, σε συμφωνία με τα παραπάνω, υπάρχουν πολλές ενδείξεις στη βιβλιογραφία για ασθενείς που βιώνουν καταθλιπτικά συμπτώματα, μετά από λοίμωξη με τον SARS-CoV-2. Σύμφωνα με μετά-ανάλυση 31 μελετών από τους Deng κ.συν.²⁹, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της κατάθλιψης ανάμεσα σε 5153 άτομα που νόσησαν με COVID-19 ήταν 45%. Οι Cénat κ.συν.²⁸ σε μετά-ανάλυση 55 μελετών που αφορούσε δείγμα 189.159 ατόμων, διαπίστωσαν πως ο επιπολασμός της κατάθλιψης που σχετίζεται με την COVID-19 ήταν 15,97% (95% ΔΕ, 13,24-19,13). Οι Arora κ.συν.²⁷ σε μετά-ανάλυση 28 άρθρων και σε δείγμα 97.173 ατόμων από την άλλη, διαπίστωσαν συγκεντρωτικό επιπολασμό για την κατάθλιψη 22%. Σημαντική είναι η μελέτη των Huang κ.συν.⁶, οι οποίοι παρακολούθησαν 1276 ασθενείς με COVID-19, με μέσο όρο ηλικίας τα 59 έτη, για ένα έτος. Διαπίστωσαν ότι περισσότεροι ασθενείς είχαν κατάθλιψη ή άγχος στους 12 μήνες μετά τη νόσηση (26%) σε σχέση με τους 6 μήνες μετά τη νόσηση (23%) με p value=0,015. Οι Salari κ.συν.³⁰ προσδιόρισαν τον επιπολασμό της κατάθλιψης σε 14 μελέτες με δείγμα 44.531 ατόμων σε 33,7% (95% ΔΕ: 27,5-40,6%).

Αυτοκτονικότητα/Αυτοκτονικός Ιδεασμός

Πολλά για το ζήτημα της αυτοκτονίας αναφέρθηκαν και παραπάνω στα πλαίσια των Διαταραχών του συναισθήματος. Σύμφωνα με τους Steardo κ.συν.¹⁰ η πανδημία της COVID-19 οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής και στις διαπροσωπικές σχέσεις, καταδικάζοντας πολλούς σε παρατεταμένη απομόνωση. Αυτές οι συνθήκες ψυχοκοινωνικού στρες μπορούν να έχουν καθοριστική επίδραση σε πιο ευάλωτα άτομα, επηρεάζοντας την ικανότητα τους να διαχειριστούν τα συναισθήματά τους. Ο ελαττωμένος έλεγχος της παρορμητικότητας και των αισθημάτων φόβου, σε συνδυασμό με τις διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες στον εγκέφαλο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της αυτοκτονίας.

Σύμφωνα με τον Sher⁴⁰, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα οι νοσήσαντες με COVID-19 που επιβίωσαν και ιδιαίτερα εκείνοι που νόσησαν με σοβαρή COVID-19 να παρουσιάζουν υψηλή αυτοκτονικότητα. Οι στρεσογόνες εμπειρίες, όπως η ανακοίνωση της νόσησης από COVID-19, ο φόβος της μόλυνσης άλλων, τα συμπτώματα της ασθένειας, η νοσηλεία σε νοσοκομείο και ιδιαίτερα η νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας καθώς και η απώλεια του εισοδήματος, μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία άγχος, κατάθλιψης και μετατραυματικής διαταραχής στρες. Αναφέρει ότι μια πρόσφατη μελέτη στην Κίνα έδειξε ότι το 96,2% των ατόμων που ανέρρωσαν από COVID-19 είχαν σοβαρά συμπτώματα μετατραυματικού στρες. Αναφέρει ακόμα ότι το 50% των αναρρωσάντων μετά την επιδημία του SARS το 2003 στο Χονγκ Κονγκ διατήρησαν συμπτώματα άγχους. Σημειώνει ότι η COVID-19 λοίμωξη συσχετίζεται με πληθώρα νευρολογικών ψυχιατρικών και φυσικών συμπτωμάτων (πχ μακροχρόνιος πόνος). Καταλήγει δε ότι στις ΗΠΑ, έρευνες δείχνουν ότι >90% των θυμάτων αυτοκτονίας έχουν ψυχιατρική διαταραχή και ότι η κατάθλιψη αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την αυτοκτονία, καθώς είναι υπεύθυνη για το 60% των αυτοκτονιών. Μέσα από αυτά συμπεραίνει ότι οι ψυχιατρικές συνέπειες της κρίσης της COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονικής συμπεριφοράς, είναι πιθανό να παραμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα και να κορυφωθούν μεταγενέστερα σε σχέση με την αρχική πανδημία. Υπάρχει συμπληρώνει σοβαρή πιθανότητα οι ρυθμοί αυτοκτονίας να αυξηθούν σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο. Πράγματι, σύμφωνα με τους McIntyre κ.συν.⁴¹, προβλέπεται αύξηση στα περιστατικά αυτοκτονίας από 418 σε 2114 στον Καναδά, η οποία σχετίζεται με την ανεργία.

Αγχώδεις Διαταραχές/Μετατραυματική Διαταραχή Στρες

Αναφορικά με τις αγχώδεις διαταραχές, οι μελέτες προτείνουν ότι τα κοινωνικά επίπεδα συμπτωμάτων που έχουν συσχετιστεί με το άγχος αυξάνονται στην περίοδο μετάδοσης μιας λοιμώδους ασθένειας, όπως παραδείγματος χάρη, το ψυχολογικό φορτίο που προκλήθηκε από τον SARS-CoV και προκάλεσε αγχώδεις διαταραχές σε αξιοσημείωτο μέρος των πασχόντων¹³. Μια πιθανή αιτία για τα παραπάνω μπορεί να σχετίζεται με υποχονδριακές ανησυχίες και φόβους. Ανάμεσα στις διάφορες επιπτώσεις της COVID-19, ο φόβος και η αβεβαιότητα για τη νόσο μπορούν να επισπεύσουν διαταραχές, όπως το άγχος. Έχει παρατηρηθεί ότι η πανδημία επηρεάζει περισσότερο τους ασθενείς που έχουν ήδη ψυχιατρικές διαταραχές, γεγονός που σχετίζεται πιθανώς, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, με τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών σε αυτούς τους ασθενείς.

Αναφορικά με την Μετατραυματική Διαταραχή Στρες (Post-Traumatic Stress Disorder-PTSD), αναφέρεται ότι στο μετά της νόσου στάδιο, μετά από τις λοιμώξεις με τον SARS και τον MERS, οι ασθενείς μπορούσαν να αναπτύξουν τραυματικές εμπειρίες και άλλες εκδηλώσεις που παραπέμπουν στη διαταραχή αυτή¹⁰. Είναι απαραίτητο οι επαγγελματίες υγείας να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα ψυχιατρικών επιπλοκών τόσο κατά τη διάρκεια της νόσου, όσο και μακροχρόνια. Επιπρόσθετα, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αφορούν και το γενικό πληθυσμό, πέρα από τους νοσούντες ή νοσήσαντες. Αναφέρεται από τους Steardo κ.συν.¹⁰ μια μελέτη στην Γουχάν της Κίνας, ένα μήνα μετά το ξέσπασμα της COVID-19, η οποία έδειξε ότι ο επιπολασμός του PTSD στις πιο προσβεβλημένες περιοχές ήταν 7%. Καταλήγουν ότι οι υπηρεσίες υγείας θα πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να προωθούν την ψυχική ευημερία του πληθυσμού.

Οι Deng κ.συν.²⁹, σε μετά-ανάλυση 31 μελετών και αναλύοντας δείγμα 5153 ατόμων, διαπίστωσαν ότι ο συγκεντρωτικός επιπολασμός των αγχωδών διαταραχών σε άτομα που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2 ανέρχεται σε 47% (95% ΔΕ: 37–57%, I2 =97%). Στη μετά-ανάλυση των Cénat κ.συν.²⁸ ο επιπολασμός του άγχους ήταν 15,15% (95% ΔΕ: 12,29-18,54%), ενώ ο επιπολασμός της Μετατραυματικής Διαταραχής Στρες ήταν 21,94% (95% ΔΕ: 9,37-43,31%). Οι Agora κ.συν.²⁷ στη μετά-ανάλυση τους στην οποία συμπεριέλαβαν 28 μελέτες και συνολικό δείγμα 97.173 ατόμων, διαπίστωσαν συγκεντρωτικό επιπολασμό για το άγχος της τάξης του 28%, ενώ για την Μετατραυματική Διαταραχή Στρες στο 33%. Τα παραπάνω ποσοστά, αν και παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, αποτελούν μια ένδειξη για το ότι οι αγχώδεις διαταραχές μετά από τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 αποτελούν σημαντικό πρόβλημα που χρήζει συστηματικής και συντονισμένης αντιμετώπισης.

Απώλεια Μνήμης

Δεν είναι σπάνια τα φαινόμενα νευρογνωστικών ελλειμμάτων μετά από νόσηση με COVID-19 ακόμα και σε πληθυσμούς νεαρών ενηλίκων. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με μελέτη των Woo κ.συν.⁴², διαπιστώθηκε ότι νέοι ασθενείς (μέσος όρος ηλικίας: 42,11 έτη), υπέστησαν γνωστικές εκπτώσεις σε υπό-κλινικό επίπεδο. Οι μελετητές συμπέραναν ότι είναι πιθανό αυτές να είναι κοινή επιπλοκή μετά από την ανάρρωση σε νεαρούς ενήλικες που νόσησαν με COVID-19, ανεξαρτήτως της κλινικής πορείας που ακολούθησε η νόσος. Οι Taquet κ.συν.⁴ σε μελέτη τους που παρακολούθησε 236.379 ασθενείς με COVID-19 διαπίστωσε επίπτωση άνοιας 0,67% στο σύνολο του δείγματος, ποσοστό που γινόταν 1,74% στην υποομάδα του δείγματος που χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας.

Διαταραχές Ψυχωτικού Φάσματος/Σχιζοφρένεια

Η παρουσία αντισωμάτων απέναντι στα στελέχη του κορωνοϊού έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ψύχωση, παρότι οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στο ιστορικό των λοιμώξεων γρίπης και τη σχέση τους με τον κίνδυνο ψύχωσης¹⁰. Έχει παρατηρηθεί ωστόσο, αυξημένος αριθμός αντισωμάτων απέναντι σε τέσσερα στελέχη ανθρώπινων κορωνοϊών, σε ασθενείς με πρόσφατο επεισόδιο ψύχωσης, συγκριτικά με μη ψυχιατρικά πάσχοντες μάρτυρες, υποδεικνύοντας μια πιθανή σχέση μεταξύ λοιμώξεων και ψύχωσης, η οποία θα μπορούσε επίσης να συμβαίνει και με την περίπτωση του SARS-CoV-2⁴³. Σύμφωνα με άλλα στοιχεία, το 0,9 με 4% των ατόμων που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2 αναπτύσσουν διαταραχές ψυχωτικού φάσματος⁴⁴.

Σύμφωνα με τους Steardo κ.συν.¹⁰, παρατηρήθηκε σημαντικός αριθμός ψυχωτικών επεισοδίων μετά την πανδημία της Ισπανικής γρίπης, επισημαίνοντας έτσι την πιθανότητα της αύξησης των σχιζοφρενικών διαταραχών σε άτομα που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2. Έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με COVID-19, υψηλά επίπεδα ανοσολογικής αντιδραστικότητας στον κορωνοϊό, σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ψυχωτικά επεισόδια, όπως επίσης και σοβαρές νευροψυχιατρικές επιπλοκές (οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις αλλά και σοβαρές παραισθήσεις). Παρότι είναι αποδεκτή γενικά η νευροαναπτυξιακή αρχή της σχιζοφρένειας, δεν μπορούν να αποκλειστούν σε ενήλικες και άλλοι παράγοντες, όπως η ιική λοίμωξη του νευρικού συστήματος ή οι έμμεσες επιπτώσεις των ανοσολογικών παρεκκλίσεων που απορρέουν από αυτήν. Η σχιζοφρένεια θεωρείται ακόμα μια νευροεκφυλιστική νόσος στην ενηλικίωση, με την συρρίκνωση και απώλεια των νευρώνων, την βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων και τις μεταβολές στη συναπτική

συνδεσιμότητα, να συνδέονται πιθανώς με τα γνωστικά ελλείμματα. Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν άμεσα την COVID-19 με τον κίνδυνο σχιζοφρένειας, η συχνή εμφάνιση ψυχωτικών επεισοδίων τονίζει την ανάγκη για περαιτέρω και πιο αναλυτική διερεύνηση του ζητήματος.

Παρόλα τα παραπάνω, οι ίδιοι συγγραφείς¹⁰ τονίζουν ότι στην προσπάθεια του προσδιορισμού του κινδύνου εμφάνισης ψύχωσης σε ασθενείς που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2, πρέπει να τονιστεί ότι τα υψηλά επίπεδα της IL-6 παρουσιάζουν συσχέτιση με τον μειωμένο όγκο του υπόκαμπου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν εντοπιστεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σχιζοφρένεια. Ενδιαφέρουσα ωστόσο παραμένει η παρατήρηση ότι τα υψηλά επίπεδα IL-6 σε εφήβους συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση ψύχωσης στη μετέπειτα ζωή.

Αξίζει σε αυτό το σημείο να υπενθυμιστεί η μελέτη των Taquet κ.συν.⁴, στην οποία οι συγγραφείς, μετά από μελέτη 236.379 ατόμων που επιβίωσαν από COVID-19, διαπίστωσαν επίπτωση 1,40% για ψυχωτική διαταραχή στο σύνολο του δείγματος, ποσοστό που ανερχόταν σε 2,77% για την υποομάδα των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας.

Οργανικό Ψυχοσύνδρομο

Το οργανικό ψυχοσύνδρομο είναι η πιο κοινή νευροψυχιατρική συνέπεια σε ασθενείς με COVID-19, η οποία εκδηλώνεται συμπτωματικά στο 65% των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, μαζί με την διέγερση και την πτώση του επιπέδου συνείδησης. Οι Beach κ.συν.⁴⁵ εξέθεσαν μια σειρά τεσσάρων περιπτώσεων στις οποίες οι ασθενείς εμφάνισαν οργανικό ψυχοσύνδρομο σαν συνέπεια της λοίμωξης από κορωνοϊό. Αξίζει να σημειωθεί ότι τρεις από τις τέσσερις περιπτώσεις δεν παρουσίαζαν σημαντικά αναπνευστικά συμπτώματα, αλλά παρουσίασαν μεταβολή στην ψυχική κατάσταση σαν εκδήλωση της νόσου. Η παθοφυσιολογία πίσω από αυτόν τον μηχανισμό παραμένει ασαφής και μπορεί να είναι κύρια εκδήλωση, με την προσβολή του ΚΝΣ από τον ιό, ή δευτερεύουσα, μέσω της προκαλούμενης από τον ιό εγκεφαλοπάθειας ή των άλλων συστηματικών επιπτώσεων του ιού.

Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή

Είναι διαρκώς αυξανόμενος ο αριθμός των αναφορών στη βιβλιογραφία, που αφορούν σε περιστατικά εμφάνισης ιδεοληψιών και καταναγκασμών σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα αναρρώσει από ιογενή εγκεφαλίτιδα. Είναι υπεράνω πάσης αμφιβολίας το γεγονός ότι η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού παίζει αιτιώδη ρόλο στην έναρξη της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής από την παιδική ηλικία, όπου σημεία και μιμικοί σπασμοί (τικ) συμβαίνουν στη φάση αποδρομής μιας στρεπτοκοκκικής λοίμωξης, με επακόλουθη την παραγωγή αυτό-αντισωμάτων ενάντια στα νευρικά αντιγόνα των βασικών γαγγλίων. Υποστηρίζεται με αυτόν τον τρόπο η αντίληψη ότι μια μεταβολή στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία αυτών των διαταραχών. Ταυτόχρονα, πληθώρα ερευνών έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών με την Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή. Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα στο αίμα των IL-1β, IL-6 και TNF-α σε ασθενείς με Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Η παρατήρηση ότι οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξάνονται, σε μια

μελέτη στην οποία αφαιρέθηκαν οι συγχυτικοί παράγοντες, όπως η αγχώδης ή καταθλιπτική συννοσηρότητα, ή οι συνέπειες ψυχοτρόπων ουσιών, επιβεβαιώνει σημαντικά την ιδέα ότι οι ανοσολογικές ανωμαλίες συνεισφέρουν στην γέννηση της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής. Η συστηματική φλεγμονή, που αποτελεί και το προεξέχον χαρακτηριστικό της COVID-19, μπορεί να προκαλέσει Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή σε επιβιώσαντες από τη νόσο¹⁰.

Διαταραχές του Ύπνου

Οι Cénat κ.συν.²⁸ στην μετά-ανάλυσή τους, διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός των συμπτωμάτων αϋπνίας μεταξύ των 42.169 συμμετεχόντων ήταν 23,87%, ενώ δεν διαπίστωσαν μεροληψία ως προς τη δημοσίευση (publication bias). Μάλιστα διαπίστωσαν ότι το υγειονομικό προσωπικό εμφάνισε συμπτώματα αϋπνίας σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τον πληθυσμό. Στα συμπεράσματά τους, μεταξύ άλλων, καταλήγουν ότι τα υψηλότερα αυτά ποσοστά επιπολασμού της αϋπνίας, μπορούν να εξηγηθούν πιθανώς από το φόβο που σχετίζεται με την πανδημία, τα μέτρα περιορισμού και τον αυξημένο αριθμό ατόμων που μολύνθηκαν και απεβίωσαν. Σύμφωνα με μετά-ανάλυση των Deng κ.συν.²⁹, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός των διαταραχών ύπνου σε ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 ήταν 34%, ανάμεσα σε 31 έρευνες, ενώ δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στις εκτιμήσεις των επιπολασμών μεταξύ των φύλων.

Νευροψυχιατρικές Διαταραχές στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Έγινε εμφανές, μέσα από την ανάλυση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, ότι σε πολλές περιπτώσεις η εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών ήταν κατά πολύ συχνότερη σε άτομα που κατά τη νοσηλεία τους κρίθηκε αναγκαία η εισαγωγή τους σε ΜΕΘ και η διασωλήνωσή τους. Για το λόγο αυτό θα γίνει ιδιαίτερη μνεία σε αυτό το ζήτημα.

Πράγματι, σύμφωνα με τους Taquet κ.συν.⁴ οι επιπτώσεις αλλά και οι σχετικοί στιγμιαίοι κίνδυνοι (hazard ratios) των νευρολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών, ήταν κατά πολύ υψηλότεροι στους ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία κατά τη λοίμωξή τους από τον SARS-CoV-2 και ακόμα υψηλότεροι σε αυτούς που χρειάστηκαν εισαγωγή σε ΜΕΘ ή ανέπτυξαν εγκεφαλοπάθεια. Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς για αυτή τη συσχέτιση είναι και η ιική προσβολή του ΚΝΣ, οι υπερπηκτικές καταστάσεις και οι επιπτώσεις της ανοσολογικής απάντησης στον νευρικό ιστό, μηχανισμοί που περιεγράφηκαν και ανωτέρω.

Σύμφωνα με τους Moreira κ.συν.¹³ το οργανικό ψυχοσύνδρομο είναι η πιο συχνή νευροψυχιατρική επιπλοκή σε ασθενείς με COVID-19, με συμπτωματική εμφάνιση στο 65% των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, με συνοδό διέγερση και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Οι Nalleballe κ.συν.¹⁵, αναφέρουν μια μελέτη στην Ολλανδία η οποία έδειξε ότι το 31% των νοσηλεύομένων στη ΜΕΘ ασθενών με COVID-19 ανέπτυξε διάφορες θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Παράλληλα, οι Roy κ.συν.¹², αναφέρουν μια γαλλική μελέτη στην οποία οι ερευνητές διαπίστωσαν νευρολογικές εκδηλώσεις στο 14% των ασθενών τους που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ αλλά και σε ένα επιπλέον 67% των ασθενών, μόλις αποσύρθηκε ο νευρομυϊκός αποκλεισμός και ολοκληρώθηκε η νάρκωσή τους.

Παρατηρούμε καταληκτικά, ότι υπάρχει μεγάλη πληθώρα αναφορών στην βιβλιογραφία για τις νευροψυχιατρικές διαταραχές σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ,

γεγονός που δεν προκαλεί εντύπωση, δεδομένου του αυξημένου ψυχολογικού και σωματικού στρες που υφίστανται οι συγκεκριμένοι ασθενείς.

ΣΤ. Συμπεράσματα

Γίνεται πλέον εμφανές ότι ο SARS-CoV-2, ο ιός που βρίσκεται πίσω από την πανδημία της COVID-19 έχει πολύ ευρύ δυναμικό, που αφορά πέρα από το αναπνευστικό και πολλά άλλα συστήματα του οργανισμού. Η νευρομολυσματικότητα του ιού είναι υψηλή και η ποικιλία των συμπτωμάτων της προσβολής του σε αυτό ιδιαίτερα ευρεία. Στον Πίνακα 2 παραπάνω, παρουσιάζονται τα ποσοστά των επιμέρους νευροψυχιατρικών διαταραχών που προκύπτουν συνεπεία της λοίμωξης με τον SARS-CoV-2. Σε όλες τις μετά-αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν, ο βαθμός ετερογένειας των συμπεριλαμβανομένων σε αυτές μελετών είναι πολύ υψηλός, γεγονός που μειώνει σε κάποιο βαθμό την αξιοπιστία τους, παρά την άρτια μεθοδολογία διεξαγωγής τους. Ωστόσο, τα ποσοστά που διαπιστώνονται, χρησιμοποιώντας 95% εμπιστοσύνης, είναι στατιστικά σημαντικά και πολύ υψηλά για όλες τις επιμέρους διαταραχές. Σε κάποιες από τις μελέτες ο επιπολασμός των διάφορων διαταραχών είναι υψηλότερος στους υγειονομικούς, ενώ σε άλλες δεν προκύπτουν διαφορές μεταξύ του γενικού πληθυσμού και των υγειονομικών. Αβίαστα προκύπτει το συμπέρασμα ότι η επιστημονική κοινότητα βρίσκεται αντιμέτωπη με ένα νέο ζήτημα για το οποίο βλέπει μόνο «την κορυφή του παγόβουνου», ζήτημα το οποίο δεν είναι σοβαρό για τον ασθενή μόνο τη στιγμή που το βιώνει, αλλά συνεχίζει να καταλείπει υπολειμματικές βλάβες που καθιστούν την πλήρη φυσική και ψυχολογική μακροχρόνια ανάρρωση των ασθενών δυσεπίτευκτη. Άλλωστε, ακόμα και αν ο ιός με κάποιον τρόπο εξαφανιζόταν αύριο ως δια μαγείας, τα τραύματα, οι ανθρώπινες απώλειες και οι δυσάρεστες αναμνήσεις θα παραμείνουν και μαζί και όλες τους οι ψυχολογικές και σωματικές επιπτώσεις. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο σε αυτή τη φάση της πανδημίας, που ένα πιθανό τέλος έχει αρχίσει να διαφαίνεται χάρη στους εμβολιασμούς, να καθοριστούν πολιτικές και να ληφθούν δημοσιονομικά μέτρα, τα οποία να μπορούν αφενός να προλάβουν την εμφάνιση των επιπτώσεων της Χρόνιας COVID, και αφετέρου να εντοπίσουν συστηματικά τα άτομα που πάσχουν, ούτως ώστε να γίνει δυνατή η εφαρμογή μέτρων ανακούφισής τους, ακόμα και από το επίπεδο της κοινότητας. Μόνο έτσι θα γίνει ορατή μια πιθανή έξοδος από το σύνολο των αλλαγών που έχει επιφέρει αυτή η πανδημία στις ζωές όλων.

Ζ. Βιβλιογραφία

1. WHO. *2019 novel coronavirus (2019nCoV): strategic preparedness and response plan*. (WHO, 2020).
2. Rogers, J. P. & David, A. S. A longer look at COVID-19 and neuropsychiatric outcomes. *The Lancet Psychiatry* **8**, 351–352 (2021).
3. Rogers, J. P. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with

- severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Psychiatry* **7**, 611 (2020).
4. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. & Harrison, P. J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry* **8**, 416–427 (2021).
 5. Group, T. W. C. for the C. S. *et al.* Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA* **325**, 1525–1534 (2021).
 6. Huang, L. *et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* **398**, 747–758 (2021).
 7. Lancet, T. Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet* **398**, 725 (2021).
 8. M, D. *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses* **12**, (2019).
 9. Malik, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.
 10. Steardo, L., Jr., Steardo, L. & Verkhatsky, A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl. Psychiatry* **10**, 261 (2020).
 11. Guadarrama-Ortiz, P. *et al.* Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Front. Neurol.* **11**, 1039 (2020).
 12. Roy, D. *et al.* Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can. J. Neurol. Sci.* **48**, 1 (2021).
 13. Moreira, J. L. de S. *et al.* The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **106**, 110159 (2021).
 14. Kumar, S., Veldhuis, A. & Malhotra, T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front. Psychol.* **12**, 577529 (2021).
 15. Nalleballe, K. *et al.* Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain. Behav. Immun.* **88**, 71 (2020).
 16. MA, N., CM, P. & V, M. Early-Life Adversity, Systemic Inflammation and Comorbid Physical and Psychiatric Illnesses of Adult Life. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **44**, 207–225 (2020).
 17. A, V., JJ, R. & L, S. Astroglipathology: a central element of neuropsychiatric diseases? *Neuroscientist* **20**, 576–588 (2014).
 18. RN, D. & RW, J. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *J. Leukoc. Biol.* **84**, 932–939 (2008).
 19. AJ, T. *et al.* Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am. J. Psychiatry* **162**, 175–177 (2005).
 20. FM, S. *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Res.* **239**, 85–91 (2016).

21. SR, C. *et al.* Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br. J. Psychiatry* **214**, 11–19 (2019).
22. Osimo, E. F. *et al.* Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain. Behav. Immun.* **87**, 901–909 (2020).
23. D, L. *et al.* Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol. Psychiatry* **66**, 287–292 (2009).
24. D, E., CM, P. & V, M. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain. Behav. Immun.* **81**, 24–40 (2019).
25. S, K. *et al.* Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample. *Brain. Behav. Immun.* **41**, 55–58 (2014).
26. F, B. *et al.* CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J. Affect. Disord.* **115**, 287–292 (2009).
27. Arora, T. *et al.* The prevalence of psychological consequences of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. <https://doi.org/10.1177/1359105320966639> (2020).
doi:10.1177/1359105320966639
28. Cénat, J. M. *et al.* Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* **295**, 113599 (2021).
29. Deng, J. *et al.* The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1486**, 90–111 (2021).
30. Salari, N. *et al.* Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global. Health* **16**, (2020).
31. Hodes, G. E., Ménard, C. & Russo, S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol. Stress* **4**, 15 (2016).
32. IL, C. *et al.* Trans-signaling is a dominant mechanism for the pathogenic actions of interleukin-6 in the brain. *J. Neurosci.* **34**, 2503–2513 (2014).
33. X, M. *et al.* IL-17 enhancement of the IL-6 signaling cascade in astrocytes. *J. Immunol.* **184**, 4898–4906 (2010).
34. A, S. *et al.* Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res. Rev.* **67**, 157–183 (2011).
35. MP, H., R, F., S, R.-J. & IL, C. Analysis of IL-6/gp130 family receptor expression reveals that in contrast to astroglia, microglia lack the oncostatin M receptor and functional responses to oncostatin M. *Glia* **63**, 132–141 (2015).
36. NJ, V. W. & EN, B. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J. Neuroimmunol.* **100**, 124–139 (1999).
37. L, G. *et al.* The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior.

- Psychoneuroendocrinology* **63**, 296–310 (2016).
38. J, I. *et al.* High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl. Psychiatry* **4**, e470 (2014).
 39. Takahashi, A., Flanigan, M. E., McEwen, B. S. & Russo, S. J. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front. Behav. Neurosci.* **0**, 56 (2018).
 40. Sher, L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM An Int. J. Med.* **113**, 707–712 (2020).
 41. McIntyre, R. S. & Lee, Y. Preventing suicide in the context of the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* **19**, 250–251 (2020).
 42. Woo, M. S. *et al.* Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* **2**, (2020).
 43. Troyer, E. A., Kohn, J. N. & Hong, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain. Behav. Immun.* **87**, 34 (2020).
 44. Dinakaran, D., Manjunatha, N., Kumar, C. N. & Suresh, B. M. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian J. Psychiatr.* **53**, 102188 (2020).
 45. Beach, S. R. *et al.* Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry* **65**, 47–53 (2020).