

KOZIŃSKA, Iga, OLESZCZUK, Rafał, KOZIŃSKA, Anna & OLESZCZUK, Anna. Neuropsychiatric dimensions of COVID-19 - literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):85-89. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.013> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40855> <https://zenodo.org/record/7358552>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 14.10.2022. Revised: 20.11.2022. Accepted: 23.11.2022.

## NEUROPSYCHIATRYCZNE ASPEKTY COVID-19 - przegląd literatury

### Neuropsychiatric dimensions of COVID-19 - literature review

Iga Kozińska<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-5891-2211 [kozinskaiga95@gmail.com](mailto:kozinskaiga95@gmail.com)  
Rafał Oleszczuk<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-5690-1973 [rafal.ole@gmail.com](mailto:rafal.ole@gmail.com)  
Anna Kozińska<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-4861-6918 [akozinska18@gmail.com](mailto:akozinska18@gmail.com)  
Anna Oleszczuk<sup>1</sup> ORCID: 0000-0002-5133-572X [ania.maria128@gmail.com](mailto:ania.maria128@gmail.com)

<sup>1</sup>Medical University of Lublin, Aleje Racławickie 1, 20-059 Lublin

#### ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection leads to severe multiple organ failure. The immune system is stimulated by activating the inflammatory mechanism and by releasing inflammatory cytokines. COVID-19 is able to penetrate the central nervous system, inducing neuritis and neurodegeneration. In our study, we analyzed the latest available articles. We focused on the subject of COVID-19 infection and consequences of neuroinflammation. For this study, we searched the literature available in Pubmed and Google Scholar databases using keywords. There is evidence of a common background of COVID-19 complications and neurological diseases such as Parkinson's or Alzheimer's disease. This type of complication is more frequently observed in serious cases of COVID-19, with a more intense immune response, with higher levels of CRP, ferritin and D-dimers. Organic changes in conjunction with environmental stress caused by the experience of severe illness, fear of becoming ill and social limitations, lead to neuropsychiatric pathologies, including major depressive disorders and post-traumatic stress. The neuropsychiatric implications of COVID-19 represent a severe clinical problem that deserves special attention in the treatment of COVID-19 infection. There is a need to monitor the neuropsychiatric consequences of COVID-19, in order to completely understand the impact of SARS-CoV-2 infection. This knowledge is necessary to be able to confront the public health crisis created by the COVID-19 pandemic.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, neuroinflammation, neurodegeneration

#### WSTĘP

Infekcja wirusem SARS-CoV-2 prowadzi do ciężkiej niewydolności wielonarządowej. Często objawia się gorączką, niewydolnością oddechową oraz powikłaniami ogólnoustrojowymi, encefalopatią i zdarzeniami zakrzepowymi. COVID-19 to choroba o charakterze zapalnym, którego zasięg dotyczy również układu nerwowego, doprowadzając do zmian neurochemicznych oraz przebudowy sieci neuronalnych. Zachodzące zmiany organiczne w połączeniu ze stresem środowiskowym, spowodowanym doświadczeniami ciężkiej choroby, lękiem przed zachorowaniem i ograniczeniami społecznymi, sprzyjają patologiom

neuropsychiatrycznym, w tym, ciężkim zaburzeniu depresyjnym, stresowi pourazowemu. Istnieją dowody, na wspólne podłoże powikłań COVID-19 i chorób neurologicznych takich jak choroba Parkinsona, czy Alzheimer'a.

Następstwa neuropsychiatryczne COVID-19 stanowią poważne wyzwanie kliniczne, na które należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia pacjentów, którzy chorują lub przebyli infekcje COVID-19. W naszej pracy dokonano analizy najnowszych, dostępnych artykułów. Skupiliśmy się na temacie infekcji COVID-19 i towarzyszącemu jej neurozapaleniu i konsekwencjach tego zjawiska. W tym celu wyszukano literaturę zawartą w bazach Pubmed oraz Google Scholar wykorzystując słowa kluczowe.

## **NEUROBIOLOGIA A INFEKCJA SARS-COV-2**

Analizując badania z poprzednich epidemii wywołanych przez wirusy, okazuje się, że powikłaniami ostrej infekcji, mogą być objawy neuropsychiatryczne. Symptomy te pojawiają się w różnym czasie od zakażenia. W przypadku zakażenia SARS-CoV-2, nie jest inaczej.

Na początku XX wieku, w czasie pandemii grypy "hiszpanki", nastąpił wzrost częstości zachorowań na letargiczne zapalenie mózgu, które to, jest zapałą chorobą ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się nadmierną sennieścią, psychozą, katatonią i parkinsonizmem [1]. W 2009 roku, podczas pandemii grypy (H1N1), oraz innych zakażeń koronawirusem, takich jak epidemia SARS-CoV-1 w 2003 roku, odnotowano następujące zaburzenia neuropsychiatryczne: narkolepsję, drgawki, zapalenie mózgu, encefalopatię, zespół Guillain-Barre (GBS) i inne procesy nerwowo-mięśniowe i demielinizacyjne [2,3].

Neurologiczne objawy infekcji wirusowej, można podzielić na dwie kategorie: ośrodkowe i obwodowe [4]. Objawy ośrodkowe obejmują bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, encefalopatię, majaczenie, ogólne splątanie, omdlenia, drgawki, trudności w chodzeniu, zdarzenia naczyniowo-mózgowe, zapalenie mózgu i autoimmunizację poinfekcyjną. Zaburzenia obwodowe obejmują izolowane dysfunkcje nerwów czaszkowych (tj. zaburzenia węchu i czucia smaku), zespół Guillain-Barré i uszkodzenie mięśni przypominające zapalenie mięśni. Chociaż większość objawów neurologicznych rozwija się w trakcie choroby inne, takie jak ostre udary, mogą być pierwszym symptomem [4].

SARS-CoV-2 ma zdolność do neurowirulencji, dlatego u pacjentów z COVID-19 obserwowany jest wzrost częstości powikłań neurologicznych, zwłaszcza wśród hospitalizowanych pacjentów z ciężkimi lub krytycznymi chorobami [5,6]. Badania przeprowadzone w 2020 roku wykazały, że aż 37% zainfekowanych koronawirusem cierpiało z powodu dolegliwości neurologicznych [4]. Takie powikłania, częściej obserwowane były w ciężkich przypadkach COVID-19, gdzie dochodziło do silniejszej odpowiedzi immunologicznej, z wyższymi poziomami CRP, ferrytyny i D-dimerów [4].

59% chorych po infekcji SARS-CoV, boryka się z powikłaniami neuropsychiatrycznymi; należą do nich depresja, zespół stresu pourazowego (PTSD), zespół lęku napadowego i zaburzenia obsesyjno-kompulsywne [7]. Pandemia jest potencjalną przyczyną traumatyzacji dla wszystkich ludzi na świecie. Potwierdzają to przypadki zgonów lub prób samobójczych, związanych z obawami przed zarażeniem, rozprzestrzenianiem się COVID-19, czy też niepewnością gospodarczo-finansową [8].

## **NEUROINFEKCJA COVID-19**

Na skutek infekcji COVID-19 dochodzi do uszkodzenia tkanek, odpowiedzi immunologicznej, rozszerzenia naczyń, aktywacji komórek odpornościowych i białek osocza w zakażonym miejscu. Pacjenci ciężko przechodzący infekcje wirusem SARS-CoV-2, wykazują podwyższoną ekspresję cytokin zapalnych, takich jak interleukina-10 (IL-10), IL-6 i IL-1 $\beta$  w surowicy, w zestawieniu z osobami z mniej nasilonymi objawami. Eskalacja symptomów jest zatem zależna od burzy cytokinowej, kiedy to dochodzi do niekontrolowanego generowania mediatorów stanu zapalnego, cytokin i chemokin, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i IL-18 [9]. Prawidłowe uwalnianie czynników zapalnych jest konieczne, aby układ odpornościowy chronił organizm przed inwazją wirusów i innych patogenów. Nadmierna aktywacja i nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego, mogą powodować uszkodzenie narządów, w tym komórek nerwowych. Obecne wyniki badań klinicznych potwierdziły bezpośrednią korelację burzy cytokinowej z ciężkością choroby u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 [9]. Ta niekontrolowana odpowiedź immunologiczna może spowodować uszkodzenia nie tylko układu oddechowego, ale też układu nerwowego.

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia dotyczące wpływu COVID-19 na mózg. Neurotropizm tego wirusa powoduje uszkodzenia komórek mózgu, poprzez uwalnianie cytokin zapalnych i aktywację odpowiedzi immunologicznej, w konsekwencji prowadząc do zmian, które są przyczyną chorób neurodegeneracyjnych [10]. Badania nad rolą stanu zapalnego w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona i stwardnieniu rozsianym (SM), dowiodły istotną rolę wrodzonego układu odpornościowego w inicjacji chorób neurodegeneracyjnych [10]. Uwalnianie mediatorów stanu zapalnego przyspiesza bowiem postęp choroby. Komórki odpornościowe, takie jak mikroglej, makrofagi w miąższu mózgu, odgrywają kluczową rolę w procesach zapalnych. W normalnych warunkach mikroglej występuje w stanie nieaktywnym, jednak każda zmiana w mikrośrodkowisku indukuje jego aktywację, a następnie zmiany w jego morfologii i adaptacje do funkcji, takich jak fagocytoza i uwalnianie cytokin zapalnych [11]. Co więcej, reaktywne astrocyty biorą udział w procesie zapalenia nerwów poprzez ograniczenie obszaru uszkodzenia i indukcję uwalniania cytokin zapalnych, a zjawisko to określane jest jako „neurozapalenie” [11].

Badania, opisane w dostępnej literaturze, sugerują, że stan zapalny jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do powikłań COVID-19 [12]. Badanie z 2020 dowodzi, że w zależności od rodzaju i ilości wytwarzanych cytokin zapalnych można przewidywać ciężkość przebiegu COVID-19 i szybkość powrotu do zdrowia. W przytoczonym badaniu poziomy IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  w surowicy były ściśle powiązane z przeżyciem pacjenta [13,14]. Cytokiny stają się elementami patofizjologii zapalenia układu nerwowego i procesu neurodegeneracji. COVID-19 oddziałuje na układ neuronalny, indukując uwalnianie zapalnych cytokin. Neurozapalenie stanowi istotny aspekt powstawania stanów neurodegeneracyjnych. Istnieją dowody sugerujące udział mechanizmów zapalnych, cytokin w powstawaniu choroby Alzheimera (AD) i choroby Parkinsona (PD) [15].

Objawy niedotlenienia układu oddechowego mogą szybko przejść w zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i wtórną limfocytopenię, prowadząc do zespołu dysfunkcji układu wielonarządowego. Ciężkie przypadki są zwykle związane z nieprawidłową i nadmierną odpowiedzią zapalną. Dochodzi do znacznego wzrostu cytokin, chemokin, mediatorów prozapalnych, zwiększonej produkcji białek ostrej fazy (APPs), oraz limfocytopenię. Powikłania neurologiczne zakażenia SARS-CoV-2 są wysokie wśród osób z ciężkimi chorobami towarzyszącymi, w stanie krytycznym [16].

Receptor enzymu konwertującego angiotensynę-2 (ACE-2) jest miejscem wejścia koronawirusa do komórki i dzięki temu może on dostać się do układu nerwowego, oddziałując na komórki neuronalne. Istnieje koncepcję, że SARS-CoV-2 może albo bezpośrednio uszkadzać układ nerwowy, albo wytwarzać wiele prozapalnych cytokin. Kiedy wyżej wspomniany wirus infekuje układ oddechowy, droga węchowa (opuszka węchowa i nerwy węchowe) staje się dla niego swoistego rodzaju portalem do układu nerwowego. Pień mózgu, kontrolujący ciśnienie krwi, bicie serca i oddychanie, zostaje dzięki temu zaatakowany. Zatem niewydolność oddechowa może być spowodowana zmianami w płucach lub infekcją pnia mózgu. Istnieją doniesienia, że u pacjentów z COVID-19 objawy zakażenia wewnątrzczaszkowego (padaczka, splątanie i ból głowy) pojawiają się już przed objawami zakażenia płuc (duszność, kaszel i gorączka) [17].

Badania wykazały, że stres oksydacyjny i stan zapalny zmieniają poziom proteaz, w tym proteazy transbłonowej, seryny 22 (TMPRSS2), ludzkiej proteazy podobnej do trypsyny dróg oddechowych (HAT) i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytów (SLPI), które umożliwiają wirusowi fuzję i wejście do komórek gospodarza [18, 19]. W przypadku grypy wejście wirusa i następująca po nim replikacja wiąże się ze zmniejszoną ekspresją czynnika transkrypcyjnego Nrf2 i pośredniczy w aktywacji proteaz u gospodarza [20]. Inne badanie zasugerowało, że zmniejszona ekspresja Nrf2 wywołuje stres oksydacyjny i wyzwala proteazę serynową, powodując rozszczepienie hemaglutyniny, powodując wejście wirionu do komórki gospodarza. Aktywacja Nrf-2 silnymi aktywatorami Nrf-2 zatrzymała infekcję wirusową, tym samym zatrzymując wnikanie wirusa i replikację. Zbiorowe odkrycia potwierdzają pogląd, że aktywacja Nrf-2 chroni komórki przed infekcją wirusową poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz regulację aktywności proteaz i cytokin zapalnych [20]. Starsze badania sugerowały znaczne zmniejszenie ekspresji Nrf-2 w stanach neurodegeneracyjnych [21].

## PODSUMOWANIE

Wirus SARS-CoV-2 podczas zakażenia ma zdolność do atakowania tkanki nerwowej. Dlatego w przypadku diagnostyki, należy pamiętać o nieoczywistych dla COVID-19 neurologicznych objawach pojawiających się u chorych i ozdrowieńców. Z uwagi na neurotropizm i wczesny etap pandemii, należy kontrolować oraz badać chorych pod kątem możliwych poważnych powikłań neuropsychiatrycznych. Celem naszego artykułu było zwrócenie uwagi na potrzebę długoterminowego monitorowania objawów neuropsychiatrycznych i stanu neuroimmunologicznego u osób narażonych na SARS-CoV-2.

Przyszłe badania powinny koncentrować się na badaniu czynników regulujących odpowiedź immunologiczną OUN, na zakażenie SARS-CoV-2. Należałoby zgłębić przebieg ochronnych szlaków sygnalizacji immunologicznej gospodarza, kluczowych dla eliminacji replikujących się wirusów, ochrony niezainfekowanych komórek i zapobiegania szkodliwej autoimmunizacji. Wyniki takich badań pomogłyby opracować ukierunkowane środki immunomodulujące zapobiegające powstawaniu zmian w komórkach układu nerwowego. Wszelkie obserwacje w zakresie psychoneuroimmunologicznej, są niesamowicie pomocne w walce z rozwijającym się kryzysem zdrowia publicznego.

## LITERATURA:

1. Von Economo C. Encephalitis lethargica, its sequelae and treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 1932;98:255. doi: 10.1001/jama.1932.02730290071039
2. Manjunatha N., Math S.B., Kulkarni G.B., Chaturvedi S.K. The neuropsychiatric aspects of influenza/swine flu: A selective review. *Ind. Psychiatry J.* 2011;20:83–90. doi: 10.4103/0972-6748.102479
3. Tsai L.K., Hsieh S.T., Chao C.C., Chen Y.C., Lin Y.H., Chang S.C., Chang Y.C. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch. Neurol.* 2004;61:1669–1673. doi: 10.1001/archneur.61.11.1669
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1–9
5. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020;12:e7352
6. Zhou L, Zhang M, Gao J, Wang J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101642
7. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, Pacia SV, Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0. PMID: 32758257; PMCID: PMC7406702
8. Montemurro N. The emotional impact of COVID-19: from medical staff to common people. *Brain. Behav. Immun.* 2020;159:1–2. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.032
9. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
10. Amor S., Puentes F., Baker D., van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology.* 2010;129:154–169. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x
11. Arcuri C., Mecca C., Bianchi R., Giambanco I., Donato R. The Pathophysiological Role of Microglia in Dynamic Surveillance, Phagocytosis and Structural Remodeling of the Developing CNS. *Front. Mol. Neurosci.* 2017;10:191. doi: 10.3389/fnmol.2017.00191
12. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
13. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, Swartz TH, Madduri D, Stock A, Marron TU, Xie H, Patel M, Tuballes K, Van Oekelen O, Rahman A, Kovatch P, Aberg JA, Schadt E, Jagannath S, Mazumdar M, Charney AW, Firpo-Betancourt A, Mendu DR, Jhang J, Reich D, Sigel K, Cordon-Cardo C, Feldmann M, Parekh S, Merad M, Gnjjatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839624; PMCID: PMC7869028
14. Kim Y.K., Na K.S., Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016;64:277–284. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
15. More S.V., Kumar H., Kim I.S., Song S.Y., Choi D.K. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mediat. Inflamm.* 2013;2013:952375. doi: 10.1155/2013/952375
16. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, Pacia SV, Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0. PMID: 32758257; PMCID: PMC7406702

17. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
18. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011;85:873–882. doi: 10.1128/JVI.02062-10
19. Yasuoka S., Ohnishi T., Kawano S., Tsuchihashi S., Ogawara M., Masuda K., Yamaoka K., Takahashi M., Sano T. Purification, characterization, and localization of a novel trypsin-like protease found in the human airway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997;16:300–308. doi: 10.1165/ajrcmb.16.3.9070615
20. Kesic M.J., Simmons S.O., Bauer R., Jaspers I. Nrf2 expression modifies influenza A entry and replication in nasal epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;51:444–453. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.027
21. Muhammad T., Ikram M., Ullah R., Rehman S.U., Kim M.O. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling. *Nutrients.* 2019;11:648. doi: 10.3390/nu11030648