

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ>>

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΤΑΦΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ LONG COVID

ΑΘΗΝΑ 2024

Περίληψη

Η πανδημία Covid-19, η οποία προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 έχει οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών εκδηλώσεων που μπορεί να επιμείνουν πολύ καιρό μετά την οξεία ασθένεια. Η παρούσα διατριβή παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της επιδημιολογίας, της παθογένειας, της κλινικής παρουσίασης, της διάγνωσης και της θεραπείας του Covid-19, με ιδιαίτερη έμφαση στα νευρολογικά συμπτώματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακρά διάρκεια του Covid-19.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι μεγάλος αριθμός ασθενών με Covid-19 εμφανίζει νευρολογικά συμπτώματα, όπως εγκεφαλοπάθεια, παραλήρημα, πονοκεφάλους, ημικρανίες, εγκεφαλικά επεισόδια, εγκεφαλοαγγειακή νόσο και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, μεταξύ άλλων. Οι μηχανισμοί που διέπουν αυτά τα συμπτώματα εξακολουθούν να μελετώνται, αλλά τα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να σχετίζονται με ιογενείς μηχανισμούς, ανοσολογικούς μηχανισμούς, μηχανισμούς πήξης, νευροφλεγμονώδεις μηχανισμούς, υποξικούς μηχανισμούς και άλλους.

Η διάγνωση και η αντιμετώπιση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με Covid-19 απαιτούν μια διεπιστημονική προσέγγιση, που περιλαμβάνει απεικονιστικές εξετάσεις, εργαστηριακές εξετάσεις, φαρμακευτική αγωγή, αποκατάσταση και μακροχρόνια παρακολούθηση. Επιπλέον, δεδομένων των πιθανών μακροπρόθεσμων συνεπειών των νευρολογικών εκδηλώσεων στο Covid-19, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, των παραγόντων κινδύνου και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων αυτών των συμπτωμάτων.

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις σε μακροχρόνια Covid-19 αποτελούν σημαντική ανησυχία και ειδικοί οφείλουν να γνωρίζουν τους πιθανούς κινδύνους και τις προκλήσεις που σχετίζονται με αυτά τα συμπτώματα. Η αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων θα απαιτήσει μια συλλογική προσπάθεια από αξιωματούχους δημόσιας υγείας, κλινικούς ιατρούς και ερευνητές για την

καλύτερη κατανόηση και διαχείριση των μακροπρόθεσμων νευρολογικών συνεπειών του Covid-19.

Λέξεις - Κλειδιά: Covid-19, SARS-CoV-2, νευρολογικά συμπτώματα, εγκεφαλοπάθεια, παραλήρημα, πονοκέφαλοι, ημικρανίες, εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, διάγνωση, διαχείριση, αποκατάσταση, μακροχρόνια παρακολούθηση.

Abstract

The Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has impacted millions globally, presenting a variety of symptoms, including persistent neurological issues post-acute infection. This thesis offers an in-depth examination of the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Covid-19, with an emphasis on the neurological symptoms observed in long Covid-19 cases.

Literature review indicates that a notable number of Covid-19 patients suffer from neurological symptoms such as encephalopathy, delirium, headaches, migraines, stroke, cerebrovascular disease, and neuropsychiatric symptoms. The underlying mechanisms for these symptoms are under investigation, but current evidence points to factors like viral, immune, coagulation, neuroinflammatory, and hypoxic mechanisms.

Effective diagnosis and management of neurological symptoms in Covid-19 patients necessitate a multidisciplinary strategy, incorporating imaging, laboratory tests, medications, rehabilitation, and ongoing follow-up. Given the potential for long-term neurological consequences, further research is essential to elucidate the underlying mechanisms, risk factors, and outcomes associated with these symptoms.

The neurological effects of long Covid-19 present a significant concern, necessitating awareness among healthcare providers regarding the associated risks and challenges. Tackling these issues will require coordinated efforts from public health officials, clinicians, and researchers to improve understanding and management of the long-term neurological impacts of Covid-19.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, neurological symptoms, encephalopathy, delirium, headaches, migraines, stroke, cerebrovascular disease, neuropsychiatric symptoms, diagnosis, management, rehabilitation, long-term follow-up.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	2
Abstract.....	4
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1^ο: Επισκόπηση της Covid – 19	11
1.1. Επιδημιολογία της Covid-19.....	11
1.2. Παθογένεια της Covid-19	13
1.3. Κλινική παρουσίαση της Covid-19.....	15
1.4. Διάγνωση της Covid-19.....	17
1.5. Θεραπεία της Covid-19.....	19
1.6. Μακροχρόνια Covid-19 (Long COVID – 19)	20
Κεφάλαιο 2: Νευρολογικές εκδηλώσεις της μακροχρόνιας Covid-19	23
2.1. Επισκόπηση των νευρολογικών συμπτωμάτων	23
2.2. Εγκεφαλοπάθεια και παραλήρημα.....	24
2.3. Πονοκέφαλοι και ημικρανίες.....	26
2.4. Εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλοαγγειακή νόσος.....	28
2.5. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα	29
2.6. Άλλα νευρολογικά συμπτώματα.....	31
Κεφάλαιο 3: Μηχανισμοί των νευρολογικών εκδηλώσεων στο Long Covid-19.....	34
3.1. Ιογενείς μηχανισμοί.....	34
3.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....	36
3.3. Μηχανισμοί πήξης.....	37
3.4. Νευροφλεγμονώδεις μηχανισμοί	39
3.5. Υποξικοί μηχανισμοί	41
3.6. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί	43

Κεφάλαιο 4: Διάγνωση και αντιμετώπιση των νευρολογικών συμπτωμάτων στο Covid-19	45
4.1. Διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων.....	45
4.2. Διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων.....	47
4.3. Αποκατάσταση και αποκατάσταση	49
4.4. Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση	51
4.5. Μελλοντικές κατευθύνσεις για την έρευνα	53
4.6. Συνέπειες για την πολιτική δημόσιας υγείας	54
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	59

Εισαγωγή

Η πανδημία Covid-19 που προκλήθηκε από τον ιό SARS-CoV-2 επηρέασε εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και είχε εκτεταμένες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις (Nicola et al., 2020). Ενώ ο ιός επηρεάζει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα άλλων συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών εκδηλώσεων που μπορεί να επιμείνουν πολύ καιρό μετά την οξεία ασθένεια (Brodin, 2021).

Ο όρος «Long Covid-19», γνωστός και ως μετα-οξεία συνέπεια της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC), αναφέρεται στα παρατεταμένα συμπτώματα και τις μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία που αντιμετωπίζουν κάποιοι άνθρωποι μετά την ανάρρωση από τη νόσο Covid-19 (Sivan & Taylor, 2020). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι ποικίλα και να επηρεάζουν διάφορα όργανα και συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του νευρολογικού συστήματος.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να παράσχει μια επισκόπηση των νευρολογικών εκδηλώσεων σε μακροχρόνια Covid-19, συμπεριλαμβανομένης της επιδημιολογίας, της κλινικής παρουσίας, της παθογένειας, της διάγνωσης και της διαχείρισής τους. Σε αυτή την εισαγωγή θα γίνει σύντομη ανασκόπηση της τρέχουσας κατανόησης της Covid-19 και των κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεών του, καθώς και της ανάδειξης της Long Covid-19 ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας.

Η Covid-19 μεταδίδεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και αερολυμάτων και μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, από ήπια έως σοβαρή αναπνευστική νόσο (Nicola et al., 2020). Η νόσος προσβάλλει δυσανάλογα τους ηλικιωμένους και τα άτομα με υποκείμενες παθήσεις, αν και σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας και κατάστασης υγείας. Η πανδημία έχει προκαλέσει σημαντικές διαταραχές στην καθημερινή ζωή και την παγκόσμια οικονομία, με εκτεταμένες συνέπειες που είναι πιθανό να γίνουν αισθητές για τα επόμενα χρόνια.

Ενώ η Covid-19 επηρεάζει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μια σειρά άλλων συμπτωμάτων και επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών εκδηλώσεων (Brodin, 2021). Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια, παραλήρημα, πονοκεφάλους, ημικρανίες, εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοαγγειακή νόσο και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, μεταξύ άλλων. Η σοβαρότητα και η διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει ευρέως και ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να εμφανίσουν μακροπρόθεσμες νευρολογικές συνέπειες ακόμη και μετά την υποχώρηση της οξείας νόσου.

Η ανάδειξη της Long Covid-19 ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας έχει αναδείξει την ανάγκη για καλύτερη κατανόηση των μετα-οξέων συνεπειών της Covid-19 και των υποκείμενων μηχανισμών τους (Sivan & Taylor, 2020). Η Long Covid-19 χαρακτηρίζεται από συνεχιζόμενα συμπτώματα που επιμένουν για εβδομάδες ή μήνες μετά την οξεία νόσο, ενώ ορισμένα άτομα εμφανίζουν συμπτώματα για περισσότερο από ένα έτος (Callard & Perego, 2021). Αν και ο ακριβής επιπολασμός του μακροχρόνιου Covid-19 είναι άγνωστος, μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι έως και το ένα τρίτο των ατόμων που είχαν Covid-19 εμφανίζουν συνεχή συμπτώματα (Zhang et al., 2021).

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις του μακρού Covid-19 προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς θα μπορούσαν να έχουν σημαντικά μεγάλο αρνητικό αποτέλεσμα στην ποιότητα της ίδιας της ζωής των ασθενών καθώς και στη λειτουργική κατάσταση αυτών. Επιπλέον, οι μηχανισμοί που διέπουν αυτά τα συμπτώματα εξακολουθούν να μελετώνται και υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα για την εις βάθος κατανόηση των παραγόντων κινδύνου, της παθογένειας και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων αυτών των συμπτωμάτων.

Η πανδημία Covid-19 είχε εκτεταμένες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις και οδήγησε σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών εκδηλώσεων που μπορεί να επιμείνουν πολύ καιρό μετά την οξεία νόσο. Η ανάδειξη της Long Covid-19 ως διακριτής κλινικής οντότητας

υπογραμμίζει την ανάγκη για καλύτερη κατανόηση των μετα-οξέων συνεπειών της Covid-19, συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών συμπτωμάτων που μπορεί να έχουν ουσιαστικές επιπτώσεις τόσο στην υγεία όσο και στην ευημερία ενός ατόμου. Τα επόμενα κεφάλαια της παρούσας διατριβής θα παράσχουν μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των νευρολογικών εκδηλώσεων της Long Covid-19, των υποκείμενων μηχανισμών τους, της διάγνωσης και της αντιμετώπισής τους, με επιπτώσεις στην πολιτική δημόσιας υγείας και τις μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις.

Κεφάλαιο 1^ο: Επισκόπηση της Covid – 19

Το κεφάλαιο 1 παρέχει μια επισκόπηση του COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της επιδημιολογίας, της παθογένειας, της κλινικής παρουσίας, της διάγνωσης, της θεραπείας και των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του. Το κεφάλαιο εξετάζει τον παγκόσμιο αντίκτυπο της πανδημίας COVID-19 και υπογραμμίζει την ανάγκη κατανόησης των νευρολογικών επιπτώσεων του ιού. Τονίζεται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και διαχείρισης της COVID - 19 και η σημασία της συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών με μακροχρόνια COVID. Το κεφάλαιο παρέχει επίσης μια περίληψη της τρέχουσας κατανόησης της παθογένειας του ιού, της μετάδοσης και των θεραπευτικών επιλογών. Συνολικά, αυτό το κεφάλαιο θέτει τα θεμέλια για τη μετέπειτα συζήτηση των νευρολογικών εκδηλώσεων στην μακροχρόνια COVID-19 (Long Covid – 19) στο Κεφάλαιο 2.

1.1. Επιδημιολογία της Covid-19

Η επιδημιολογία είναι ο κλάδος που μελετά πώς διανέμονται και επηρεάζονται τα γεγονότα που αφορούν την υγεία από διάφορους παράγοντες μέσα στους πληθυσμούς. Στην περίπτωση του COVID-19, η επιδημιολογία παίζει κρίσιμο ρόλο στην κατανόηση της εξάπλωσης, της συχνότητας και των παραγόντων που συμβάλλουν στην ασθένεια. Μέχρι τον Μάιο του 2023, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει καταγράψει πάνω από 446 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 και περισσότερους από 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Ενώ η πανδημία έχει επηρεάσει άτομα από όλες τις δημογραφικές ομάδες και κοινωνικά υπόβαθρα, ορισμένες ομάδες έχουν πληγεί δυσανάλογα από τον ιό.

Πρόσφατες έρευνες έχουν εντοπίσει ότι έως και το 30% των ατόμων που έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 εξακολουθούν να εμφανίζουν επίμονα συμπτώματα, μια κατάσταση γνωστή ως μακροχρόνια COVID ή μετα-οξείες συνέπειες της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC). Η διάρκεια των συμπτωμάτων

και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ακριβή εκτίμηση του επιπολασμού της μακράς COVID. Μελέτες δείχνουν ότι έως και το 10% των ατόμων με COVID-19 εμφανίζουν συμπτώματα πέραν των 12 εβδομάδων, ενώ ένας μικρός αριθμός μπορεί να εμφανίζει συμπτώματα για αρκετούς μήνες, και άλλοι ασθενείς μπορεί να μην έχουν αναρρώσει πλήρως ακόμη και χρόνια μετά τη μόλυνση (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021).

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία στο COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης ηλικίας, του ανδρικού φύλου, της παχυσαρκίας και υποκείμενων καταστάσεων υγείας, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος (Yong, 2021). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι άτομα που κατά τα άλλα είναι υγιή μπορούν ακόμη να προσβληθούν και να υποστούν σοβαρές συνέπειες από τον ιό. Επιπλέον, οι κοινωνικοί προσδιοριστικοί παράγοντες της υγείας, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και η επαγγελματική έκθεση, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την πιθανότητα προσβολής από τον ιό.

Ο ΠΟΥ αναφέρει ότι ο ιός μεταδίδεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων, ενώ η μετάδοση γίνεται μέσω στενής επαφής με μολυσμένα άτομα, ιδίως σε κλειστούς χώρους με κακό αερισμό. Ωστόσο, ο ιός μπορεί επίσης να μεταδοθεί μέσω αερολυμάτων, μολυσμένων επιφανειών και κοπρανοστοματικής μετάδοσης (ΠΟΥ, 2023). Η εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας, όπως η χρήση μάσκας, η φυσική απομάκρυνση και ο εμβολιασμός, ήταν καθοριστικής σημασίας.

Η πανδημία είχε σημαντικές επιπτώσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, τις οικονομίες και τις κοινωνικές δομές σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο ξαφνικός και απροσδόκητος χαρακτήρας της πανδημίας άσκησε τεράστια πίεση στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, με τα νοσοκομεία και τις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης να αγωνίζονται να ανταπεξέλθουν στην υψηλή ζήτηση για περίθαλψη (Phillips and Williams, 2021).

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της πανδημίας στην ψυχική υγεία και ευημερία ήταν επίσης σημαντικές.

Ως απάντηση στην πανδημία, παγκόσμιοι οργανισμοί υγείας, όπως ο ΠΟΥ, τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), και οι εθνικοί οργανισμοί υγείας εργάστηκαν για την παροχή κατευθυντήριων γραμμών και πόρων για την πρόληψη και τη διαχείριση του COVID-19. Έχουν αναπτυχθεί ταχείες κατευθυντήριες γραμμές για την υποστήριξη της συνεχιζόμενης παρακολούθησης και διαχείρισης του μακρού COVID, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διεπιστημονικής προσέγγισης της φροντίδας (Shah et al., 2021). Η ανάπτυξη και η διανομή εμβολίων COVID-19 έχουν επίσης διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στη μείωση της μετάδοσης και της σοβαρότητας του ιού.

Η επιδημιολογία της COVID – 19 έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κατανόηση της κατανομής, των παραγόντων κινδύνου και των επιπτώσεων της πανδημίας. Ενώ οι συνεχιζόμενες επιπτώσεις του ιού στη σωματική και ψυχική υγεία παραμένουν σημαντικές, η συνεχιζόμενη έρευνα και τα μέτρα δημόσιας υγείας έχουν διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στη μείωση της εξάπλωσης και της σοβαρότητας της νόσου. Η κατανόηση της επιδημιολογίας της COVID - 19 είναι ζωτικής σημασίας για τη συνεχή προσπάθεια πρόληψης, διάγνωσης και διαχείρισης της νόσου, καθώς και για την υποστήριξη των ατόμων που εξακολουθούν να βιώνουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του ιού.

1.2. Παθογένεια της Covid-19

Η παθογένεια της COVID-19 έχει αποτελέσει αντικείμενο ενδελεχούς έρευνας από τότε που η ασθένεια εμφανίστηκε στα τέλη του 2019. Η COVID-19 προκαλείται από τον κορονοϊό SARS-CoV-2, ο οποίος προσβάλλει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα. Η παθογένεια της COVID-19 συνίσταται σε μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόντων του ξενιστή, ιικών παραγόντων και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Έρευνες έχουν δείξει ότι ο COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην υγεία. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι το σύνδρομο μετά Η COVID – 19 επηρέασε περίπου το 33% των μη νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, με την κόπωση και τη δύσπνοια να είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα (Augustin et al., 2021). Μια άλλη μελέτη πρότεινε ότι τα χρόνια συμπτώματα μετά Η COVID - 19 μπορεί να είναι μια μετα-λοιμώξεις οντότητα, με συμπτώματα όπως κόπωση, δύσπνοια και ανοσμία να αναφέρονται (Davido et al., 2020).

Η παθογένεια της COVID - 19 περιλαμβάνει την αρχική είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή, τον ιικό πολλαπλασιασμό και την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Μόλις εισέλθει στο κύτταρο ξενιστή, το ιικό RNA αντιγράφεται και οι ιικές πρωτεΐνες συντίθενται, οδηγώντας στη συναρμολόγηση του ιού και την απελευθέρωση από το μολυσμένο κύτταρο ξενιστή.

Η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια του COVID-19. Ως απάντηση στην ιογενή λοίμωξη, ο ξενιστής αναπτύσσει ανοσολογική απόκριση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (Nalbandian et al., 2021). Η ανοσολογική απόκριση οδηγεί επίσης στην παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία μπορούν να βοηθήσουν στην εκκαθάριση της ιογενούς λοίμωξης.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η λοίμωξη SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές της υγείας, οι οποίες αναφέρονται συλλογικά ως μετα-οξείες συνέπειες της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC). Η PASC περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων, όπως κόπωση, δύσπνοια, γνωστική εξασθένηση και μυοσκελετικό πόνο (Oh et al., 2021). Οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν την PASC βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση, αλλά μελέτες έχουν υποδείξει ότι μπορεί να οφείλεται σε επίμονη φλεγμονή, ανοσολογική απορρύθμιση και επίμονη του ιού (Nalbandian et al., 2021).

Πρόσφατα, η εμφάνιση των εμβολίων COVID-19 έδωσε ελπίδες για τον έλεγχο της εξάπλωσης της νόσου. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα προγράμματα εμβολιασμού μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της

COVID – 19 και των σχετικών επιπλοκών για την υγεία (Rossman et al., 2021). Ωστόσο, η εμφάνιση νέων παραλλαγών του SARS-CoV-2 έχει εγείρει ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων εμβολίων COVID-19.

Η παθογένεια της COVID – 19 είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση παραγόντων του ξενιστή, ιικών παραγόντων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της PASC, η οποία απαιτεί συνεχή έρευνα για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών. Η εμφάνιση των εμβολίων COVID-19 έδωσε ελπίδες για τον έλεγχο της εξάπλωσης της νόσου, αλλά απαιτείται συνεχής επιτήρηση για την παρακολούθηση της εμφάνισης νέων παραλλαγών του SARS-CoV-2.

1.3. Κλινική παρουσίαση της Covid-19

Ο COVID-19 παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που ποικίλλουν από ήπια έως σοβαρά συμπτώματα. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) αναφέρουν ότι τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα και δυσκολία στην αναπνοή, συνοδευόμενα από κόπωση, πονοκέφαλο, απώλεια γεύσης ή όσφρησης, πόνους στο σώμα, πονόλαιμο, συμφόρηση ή ρινική καταρροή, ναυτία ή έμετο και διάρροια. Οι σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), πνευμονία ή ακόμη και θάνατο. Ωστόσο, η εμφάνιση των μετα-οξέων συνεπειών της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC) έχει προσθέσει πολυπλοκότητα στην κλινική εικόνα του COVID-19. Η PASC αναφέρεται σε επίμονα συμπτώματα που εμφανίζονται μετά από οξεία λοίμωξη COVID-19, διαρκούν περισσότερο από 12 εβδομάδες και δεν αποδίδονται σε εναλλακτική διάγνωση, όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Τα συμπτώματα PASC μπορούν να επηρεάσουν διάφορα όργανα και συστήματα, όπως το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το νευρολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Η κόπωση, η δύσπνοια, ο πόνος στο στήθος, ο πόνος στις αρθρώσεις και η γνωστική εξασθένιση είναι κοινά

συμπτώματα, μαζί με τον πονοκέφαλο, τη ζάλη, την ταχυπαλμία, τον κοιλιακό πόνο και τα δερματικά εξανθήματα. Συμπτώματα ψυχικής υγείας όπως κατάθλιψη, άγχος και διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε ορισμένους ασθενείς με PASC. Ο εμβολιασμός έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο νέων λοιμώξεων SARS-CoV-2 και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων COVID-19, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με PASC. Μια μελέτη των Pritchard et al. διαπίστωσε ότι ο εμβολιασμός μείωσε τον κίνδυνο νέων λοιμώξεων SARS-CoV-2 έως και 65% και τον κίνδυνο νοσηλείας έως και 80%.

Καθώς η κατανόηση του PASC εξελίσσεται, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης και οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει κλινικούς ορισμούς και κατευθυντήριες γραμμές για να βοηθήσουν στη διάγνωση και τη διαχείριση του PASC. Ο ΠΟΥ και το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας για την Υγεία (NICE) έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του COVID-19. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές υπογραμμίζουν την ανάγκη για ολοκληρωμένες αξιολογήσεις και εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας για τους ασθενείς με PASC. (NICE, 2022)

Για να βοηθήσει στη διάγνωση και την παρακολούθηση του PASC, ο ΠΟΥ έχει αναπτύξει κωδικούς ICD επείγουσας χρήσης για την εκδήλωση της νόσου COVID-19. Αυτοί οι κωδικοί περιλαμβάνουν ένα φάσμα καταστάσεων μετά την COVID – 19, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών, καρδιαγγειακών, νευρολογικών και ψυχικών διαταραχών. Η χρήση αυτών των κωδικών μπορεί να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να κατανοήσουν καλύτερα τον επιπολασμό και τον αντίκτυπο της PASC στον πληθυσμό και να αναπτύξουν πιο στοχευμένες στρατηγικές θεραπείας. (WHO, 2020)

Η COVID-19 μπορεί να παρουσιάσει ένα εύρος κλινικών συμπτωμάτων, από ήπια έως σοβαρά. Με την εμφάνιση του PASC, η κλινική παρουσίαση της COVID – 19 έχει γίνει πιο πολύπλοκη, με ένα ευρύ φάσμα επίμονων συμπτωμάτων που επηρεάζουν πολλαπλά συστήματα οργάνων. Ο εμβολιασμός έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με το PASC. Οι

κλινικοί ορισμοί και οι κατευθυντήριες γραμμές, μαζί με τη χρήση κωδικών ICD για επείγουσα χρήση, μπορούν να βοηθήσουν τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να διαγνώσουν και να διαχειριστούν αποτελεσματικότερα το PASC.

1.4. Διάγνωση της Covid-19

Η διάγνωση του COVID-19 βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών χαρακτηριστικών, επιδημιολογικών παραγόντων και εργαστηριακών εξετάσεων. Σύμφωνα με τους Moghimi et al. (2021), το COVID-19 μπορεί να παρουσιαστεί με ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων, όπως πονοκέφαλος, ανοσμία, γεροντική αναισθησία, και πιο σοβαρές εκδηλώσεις όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré. Οι Tsvingoulis et al. (2020a) ανέφεραν επίσης νευρολογικά συμπτώματα σε ασθενείς με COVID-19, τονίζοντας τη σημασία της αναγνώρισης και διερεύνησης αυτών των συμπτωμάτων στη διάγνωση του COVID-19.

Εκτός από τα νευρολογικά συμπτώματα, το COVID-19 έχει συσχετιστεί με εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και η θρόμβωση του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου (CVST) (Tsvingoulis et al., 2020b). Οι εν λόγω συγγραφείς πρότειναν ότι σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία νευρολογικά συμπτώματα, το COVID-19 θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση, ιδίως σε όσους έχουν παράγοντες κινδύνου για τη νόσο.

Το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή νευρολογική επιπλοκή του COVID-19. Οι Palaiodimou et al. (2021) ανέφεραν υψηλότερο επιπολασμό του GBS σε άτομα που νοσοούν από COVID-19 σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς COVID-19, με υψηλότερο ποσοστό ασθενών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Συνεπώς, το COVID-19 θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαγνωστική διερεύνηση ασθενών με GBS, ιδίως στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης πανδημίας.

Εκτός από τα νευρολογικά συμπτώματα, η COVID-19 έχει επίσης συσχετιστεί με ανοσοφλεγμονώδεις διαταραχές του θυρεοειδούς (Ruggeri et al., 2021). Οι εν λόγω συγγραφείς ανέφεραν μια σειρά από διαταραχές του

θυρεοειδούς σε ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της υποξείας θυρεοειδίτιδας, της θυρεοτοξικότητας και του συνδρόμου μη θυρεοειδικής νόσου.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποτελεί κρίσιμη πτυχή της διάγνωσης του COVID-19. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC, 2021), ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του COVID-19 σε συμπτωματικά άτομα, σε άτομα με γνωστή έκθεση στον ιό ή σε άτομα που απαιτούν έλεγχο για άλλους κλινικούς λόγους. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση του COVID-19 είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR) και οι εξετάσεις αντιγόνου. Η RT-PCR θεωρείται ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του COVID-19 λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητάς της (CDC, 2021).

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του COVID-19. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ, 2020) έχει αναπτύξει κωδικούς ICD επείγουσας χρήσης για το ξέσπασμα της νόσου COVID-19 για να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στη διάγνωση και την αναφορά των κρουσμάτων COVID-19. Ο ΠΟΥ δημοσίευσε επίσης έναν κλινικό ορισμό περιστατικού για την κατάσταση μετά τη νόσο COVID-19 με βάση τη συναίνεση των Delphi (WHO, 2021) για να βοηθήσει τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να εντοπίσουν ασθενείς με μετα-οξεία επακόλουθα της λοίμωξης SARS-CoV-2.

Η COVID-19 μπορεί να παρουσιάσει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών και θυρεοειδικών συμπτωμάτων, τα οποία δεν θα πρέπει να υποτιμούνται κατά τη διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών. Ο εργαστηριακός έλεγχος, ιδίως η RT-PCR, αποτελεί το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση του COVID-19, ενώ κλινικά κριτήρια, όπως οι κωδικοί ICD επείγουσας χρήσης και οι ορισμοί κλινικών περιστατικών, μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη διάγνωση του COVID-19 και των μετα-οξέων συνεπειών του.

1.5. Θεραπεία της Covid-19

Η αντιμετώπιση του COVID-19 αποτελεί θέμα μεγάλης ανησυχίας από την έναρξη της πανδημίας. Τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) ξεκίνησαν μια νέα πρωτοβουλία για τη μελέτη του Long COVID, η οποία αποσκοπεί στη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του COVID-19 σε ασθενείς που έχουν καταφέρει να αναρρώσουν από την οξεία νόσο. Η πρωτοβουλία θα επικεντρωθεί στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του Long COVID και στην ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας για τη διαχείριση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του (NIH, 2021).

Το COVID-19 έχει συσχετιστεί με διάφορα νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα και μια μελέτη 236.379 επιζώντων του COVID-19 διαπίστωσε ότι περίπου το ένα τρίτο από αυτούς είχε εμφανίσει τέτοια συμπτώματα έξι μήνες μετά την αρχική μόλυνση (Taquet et al., 2021). Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία του εντοπισμού και της θεραπείας των νευρολογικών και ψυχιατρικών επιπλοκών του COVID-19.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένη θεραπεία για την COVID-19 και οι θεραπευτικές στρατηγικές επικεντρώνονται κυρίως στη διαχείριση τόσο των συμπτωμάτων όσο και των επιπλοκών της νόσου. Η χρήση αντιιικών παραγόντων, όπως η ρεμδεσιβίρη, έχει δείξει ότι μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων της COVID-19, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά της (Crook et al., 2021).

Εκτός από τα αντιιικά φάρμακα, τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία σοβαρών περιπτώσεων COVID-19 και η χρήση τους έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση (Crook et al., 2021). Παρ' όλα αυτά, η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να συνοδεύεται από διάφορες παρενέργειες και πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Το COVID-19 έχει συσχετιστεί με διάφορες ανοσοφλεγμονώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του θυρεοειδούς. Έχουν αναφερθεί ανοσοφλεγμονώδεις διαταραχές του θυρεοειδούς που σχετίζονται με

τον SARS-CoV-2 και είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται αυτές οι καταστάσεις για την πρόληψη μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Ruggeri et al., 2021).

Το COVID-19 σχετίζεται με εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα αυτές οι επιπλοκές για την πρόληψη μακροχρόνιας αναπηρίας (Tsigoulis et al., 2020a). Το COVID-19 έχει επίσης συσχετιστεί με το σύνδρομο Guillain-Barré και μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξαν ότι ο επιπολασμός του φάσματος του συνδρόμου Guillain-Barré είναι υψηλότερος σε ασθενείς με COVID-19 από ό,τι σε εκείνους χωρίς COVID-19 (Palaiodimou et al., 2021).

Η COVID-19 έχει συσχετιστεί με διάφορες επιπλοκές και οι θεραπευτικές στρατηγικές έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη διαχείριση τόσο των συμπτωμάτων όσο και των επιπλοκών της νόσου. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του COVID-19 εξακολουθούν να μελετώνται και απαιτείται περισσότερη έρευνα για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας για το Long COVID. Η χρήση αντιικών παραγόντων και κορτικοστεροειδών έχει δείξει κάποια υπόσχεση για τη διαχείριση των συμπτωμάτων του COVID-19, αλλά η χρήση τους θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναγνώριση και η διαχείριση των ανοσοφλεγμονωδών διαταραχών και των εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με το COVID-19 είναι απαραίτητες για την πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Baig, 2021- Chen et al., 2021- Crook et al., 2021- Ruggeri et al., 2021- Tsigoulis et al., 2020a).

1.6. Μακροχρόνια Covid-19 (Long COVID – 19)

Η μακροχρόνια COVID-19, επίσης γνωστή ως μετα-οξείες συνέπειες της λοίμωξης SARS-CoV-2 (PASC), αναφέρεται σε συμπτώματα που επιμένουν για εβδομάδες ή και μήνες μετά την αρχική ανάρρωση από την οξεία COVID-19 ασθένεια. Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που χρησιμοποίησε ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας, περίπου το ένα τρίτο των επιζώντων του

COVID-19 παρουσίασε νευρολογικές ή ψυχιατρικές καταστάσεις εντός έξι μηνών από τη μόλυνση, συμπεριλαμβανομένων των αγχωδών διαταραχών, των διαταραχών της διάθεσης, των διαταραχών κατάχρησης ουσιών και των γνωστικών διαταραχών (Taquet et al., 2021). Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι έξι μήνες μετά τη λοίμωξη, η κόπωση και η δύσπνοια ήταν τα πιο κοινά συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς με μακροχρόνιο COVID-19 (Logue et al., 2021).

Ένα από τα συχνότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μακροχρόνια COVID-19 είναι η οσφρητική δυσλειτουργία, η οποία αναφέρεται ότι επιμένει σε ποσοστό έως και 25% των ασθενών έξι μήνες μετά τη λοίμωξη (Lechien et al., 2021). Έχουν επίσης αναφερθεί νευρολογικές συνέπειες του COVID-19, με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση να διαπιστώνει ότι το φάσμα του συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) σχετίζεται με το COVID-19 (Palaiodimou et al., 2021). Επιπλέον, οι νευρολογικές επιπλοκές του COVID-19 περιλαμβάνουν εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλίτιδα και μυελίτιδα (Jarrahi et al., 2020).

Αναμφίβολα, δεν έχουν μελετηθεί όλοι οι μηχανισμοί για την μακροχρόνια COVID-19 και τη διαχείρισή της. Μια διατομεακή μελέτη διαπίστωσε ότι πολλοί επιζώντες του COVID-19 παρουσίαζαν επίμονα συμπτώματα, ανωμαλίες βιοδεικτών και απεικονιστικές ανωμαλίες ακόμη και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (Mandal et al., 2021). Επιπλέον, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) ξεκίνησαν μια νέα πρωτοβουλία για τη μελέτη της μακροχρόνιας COVID-19 και των υποκείμενων μηχανισμών του (NIH, 2021).

Όσον αφορά τη διαχείριση, ορισμένες στρατηγικές που έχουν δείξει ότι υπόσχονται βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με μακρά COVID-19 περιλαμβάνουν την άσκηση, τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία και τα αντικαταθλιπτικά (Crook et al., 2021). Ωστόσο, η βέλτιστη θεραπεία για τη μακρά COVID-19 παραμένει ασαφής και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης. Μια μελέτη των μακροχρόνιων νευρολογικών εκδηλώσεων του COVID-19 διαπίστωσε ότι οι

ασθενείς με υπέρταση, διαβήτη και παχυσαρκία διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών (Pilotto et al., 2021).

Η μακροχρόνια COVID-19 είναι μια δύσκολη και πολύπλοκη κατάσταση που επηρεάζει ένα σημαντικό ποσοστό των επιζώντων της COVID-19. Ενώ οι υποκείμενοι μηχανισμοί της εξακολουθούν να μελετώνται, οι εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν τόσο σωματικά όσο και ψυχικά συμπτώματα που μπορεί να επιμένουν για αρκετούς μήνες μετά την αρχική ανάρρωση από την οξεία νόσο. Η διαχείριση του μακρού COVID-19 βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχικό στάδιο και είναι αναγκαίο να υπάρξει περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας. Είναι ζωτικής σημασίας η αναγνώριση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του COVID-19 και η παροχή επαρκούς υποστήριξης στους ασθενείς με μακρόχρονο COVID-19.

Κεφάλαιο 2: Νευρολογικές εκδηλώσεις της μακροχρόνιας Covid-19

Το κεφάλαιο 2 εξετάζει την επιδημιολογία του COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της παγκόσμιας εξάπλωσής του και των επιπτώσεων σε διάφορους πληθυσμούς, καθώς και τους διάφορους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο. Παρέχει επίσης μια επισκόπηση της δυναμικής μετάδοσης του ιού, συμπεριλαμβανομένων των τρόπων μετάδοσης, της περιόδου επώασης και του ιικού φορτίου στα διάφορα σωματικά υγρά. Το κεφάλαιο υπογραμμίζει επίσης τη σημασία των μέτρων δημόσιας υγείας, όπως οι δοκιμές, ο εντοπισμός επαφών, η απομόνωση, η καραντίνα και ο εμβολιασμός, για τον έλεγχο της εξάπλωσης της νόσου. Τέλος, το κεφάλαιο συζητά τις προκλήσεις και τους περιορισμούς της επιδημιολογίας του COVID-19 και την ανάγκη για συνεχή έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της νόσου και των επιπτώσεών της στους πληθυσμούς σε όλο τον κόσμο.

2.1. Επισκόπηση των νευρολογικών συμπτωμάτων

Η COVID-19 είναι γνωστό ότι προκαλεί μια σειρά νευρολογικών συμπτωμάτων, τόσο οξέων όσο και μακροχρόνιων. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση περισσότερων από 50 μακροχρόνιων επιδράσεων της COVID-19 διαπίστωσε ότι νευρολογικά συμπτώματα υπήρχαν σε ποσοστό έως και 46,4% των ασθενών, μεταξύ άλλων πονοκέφαλος, ζάλη, κόπωση και διαταραχή της συγκέντρωσης και της μνήμης (Lopez-Leon et al., 2021). Ένα από τα πιο συνηθισμένα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19 είναι η ανοσμία ή η απώλεια της όσφρησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίμονη ανοσμία μπορεί να οφείλεται σε ανωμαλίες του οσφρητικού βολβού και του βλεννογόνου, όπως φαίνεται στη μαγνητική τομογραφία (Tsvigoulis et al., 2021a). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με παρατεταμένη ανοσμία που προκαλείται από το COVID-19 (Tsvigoulis et al., 2021b).

Εκτός από την ανοσμία, η COVID-19 έχει επίσης συνδεθεί με άλλα νευρολογικά συμπτώματα, όπως εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις και νευροπάθειες (Bulfamante et al., 2021- Tsatsakis et al., 2020). Η εγκεφαλοπάθεια η οποία προκαλείται από τον COVID-19, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μεταβολή της ψυχικής κατάστασης, σύγχυση και αποπροσανατολισμό, πιστεύεται ότι οφείλεται σε άμεση ιική εισβολή στον εγκέφαλο ή σε έμμεση επίδραση που προκαλείται από την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στον ιό (Bulfamante et al., 2021). Το εγκεφαλικό επεισόδιο που προκαλείται από τον COVID-19, σε αντίθεση με την προηγούμενη άποψη, πιστεύεται ότι προκαλείται από μια υπερπηκτική κατάσταση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος και επακόλουθου εγκεφαλικού επεισοδίου (Tsatsakis et al., 2020).

Νευροπάθειες, δηλαδή διαταραχές που επηρεάζουν τα νεύρα, έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με COVID-19. Αυτές οι νευροπάθειες μπορεί να εκδηλωθούν ως σύνδρομο Guillain-Barré, μια σπάνια αλλά σοβαρή πάθηση που προκαλεί μυϊκή αδυναμία και παράλυση, ή ως περιφερικές νευροπάθειες, οι οποίες επηρεάζουν τα νεύρα εκτός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και μπορεί να προκαλέσουν πόνο, μούδιασμα και μυρμήγκιασμα στα άκρα (Bulfamante et al., 2021).

Συνολικά, τα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19 είναι ποικίλα και μπορεί να είναι μακροχρόνια. Ενώ πολλά είναι ακόμη άγνωστα σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς με τους οποίους ο ιός επηρεάζει το νευρικό σύστημα, είναι σαφές ότι ο COVID-19 έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει σημαντικές νευρολογικές βλάβες και μακροχρόνιες επιπτώσεις (Lopez-Leon et al., 2021).

2.2. Εγκεφαλοπάθεια και παραλήρημα

Η εγκεφαλοπάθεια και το παραλήρημα είναι συχνές νευρολογικές επιπλοκές της λοίμωξης COVID-19. Το COVID-19 μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), οδηγώντας σε ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων. Οι Balcom κ.ά. (2021) ανέφεραν ότι

η εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με το COVID-19 χαρακτηρίζεται από παραλήρημα, σύγχυση και μεταβολή της ψυχικής κατάστασης. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι ο ιός μπορεί να μολύνει άμεσα το ΚΝΣ ή να πυροδοτήσει μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη απόκριση που οδηγεί σε φλεγμονή και νευρολογικά συμπτώματα. Οι Li κ.ά. (2004) ανέφεραν ότι η νευρογονικότητα του κορονοϊού συσχετίζεται με την ικανότητα του ιού να επάγει προφλεγμονώδη σήματα κυτταροκινών από τα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια μέσω φλεγμονωδών μηχανισμών.

Εκτός από την άμεση μόλυνση του ΚΝΣ και τη φλεγμονή, οι Lewis et al. (2021) πρότειναν ότι η εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με τον COVID-19 μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB), που οδηγεί στη διείσδυση ανοσοκυττάρων και φλεγμονωδών μεσολαβητών στο ΚΝΣ. Οι Solomon et al. (2020) ανέφεραν ότι τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά του COVID-19 περιλαμβάνουν εκτεταμένη μικρογλοιακή ενεργοποίηση, περιαγγειακή λεμφοκυτταρική μανσέτα και φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή της δυσλειτουργίας του BBB στις νευρολογικές επιπλοκές που σχετίζονται με το COVID-19.

Η εγκεφαλοπάθεια και το παραλήρημα σαν επιπτώσεις από τον COVID-19 μπορούν να εμφανιστούν τόσο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης όσο και κατά τη διάρκεια της μετα-οξείας φάσης ή του μακρού COVID. Οι Aschman et al. (2021) ανέφεραν ότι η ανοσοδιαμεσολαβούμενη μυσπάθεια μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, οδηγώντας σε μυϊκή αδυναμία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι αυτή η ανοσοδιαμεσολαβούμενη αντίδραση μπορεί επίσης να συμβάλει σε νευρολογικά συμπτώματα όπως η εγκεφαλοπάθεια και το παραλήρημα.

Οι μετα-οξείες συνέπειες του COVID-19 (PASC) είναι ένας όρος ο οποίος περιγράφει την επιμονή των συμπτωμάτων μετά την οξεία λοίμωξη με COVID-19 και μπορεί να περιλαμβάνει νευρολογικά συμπτώματα όπως εγκεφαλοπάθεια και παραλήρημα. Οι Ramakrishnan et al. (2021) υποστηρίζουν ότι η PASC μπορεί να οφείλεται σε μια απορρυθμισμένη ανοσολογική απόκριση

που οδηγεί σε συνεχιζόμενη φλεγμονή και ιστική βλάβη. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι η κατανόηση της παθογένειας της PASC είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για τους ασθενείς με μακρά COVID.

Η εγκεφαλοπάθεια και το παραλήρημα είναι συχνές νευρολογικές επιπλοκές της λοίμωξης COVID-19 που μπορεί να εμφανιστούν και κατά την οξεία φάση και κατά τη μετα-οξεία φάση της λοίμωξης ή τη μακρά COVID. Αυτά τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε άμεση λοίμωξη του ΚΝΣ, φλεγμονή, διαταραχή της BBB ή ανοσοδιαμεσολαβούμενες αντιδράσεις. Η κατανόηση της παθογένειας των νευρολογικών επιπλοκών που σχετίζονται με το COVID-19 είναι μεγάλης σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών και την πρόληψη της μακροχρόνιας αναπηρίας.

2.3. Πονοκέφαλοι και ημικρανίες

Οι πονοκέφαλοι είναι ένα κοινό σύμπτωμα του COVID-19 και έχουν αναφερθεί σε έως και το ένα τρίτο των ασθενών με οξεία νόσο. Ωστόσο, οι πονοκέφαλοι μπορεί επίσης να επιμένουν ως σύμπτωμα του μακροχρόνιου συνδρόμου COVID, επηρεάζοντας έως και το 70% των ατόμων, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες (Baig, 2020). Η επιμονή των πονοκεφάλων σε ασθενείς με μακρόχρονο σύνδρομο COVID υποδηλώνει τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Ο SARS-CoV-2, ο ιός που προκαλεί την COVID-19, έχει αποδειχθεί ότι μολύνει και καταστρέφει τα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων και των γλοιακών κυττάρων (Lukiw et al., 2020). Ο ιός εισχωρεί στα κύτταρα κυρίως μέσω της σύνδεσης με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Μια μελέτη που διερεύνησε τη χωρική και κυτταρική κατανομή του ACE2 στον εγκέφαλο ανθρώπων και ποντικών βρήκε ότι ο ACE2 εκφράζεται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού φλοιού, της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού στελέχους (Chen et al., 2020).

Αυτή η ευρεία έκφραση του ACE2 στον εγκέφαλο υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου και τον πονοκέφαλο.

Μελέτες έχουν επίσης αναφέρει αλλαγές στη λειτουργία και τον μεταβολισμό του εγκεφάλου σε ασθενείς με μακροχρόνιο COVID με επίμονους πονοκεφάλους. Σε μια σειρά χρόνιων ασθενών με COVID-19 παρατηρήθηκε αργή αλλά εμφανής αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του νεοφλοιού και της γνωστικής εξασθένησης (Blazhenets et al., 2021). Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και της λειτουργίας του νεοφλοιού, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα ανάκαμψης από τη βλάβη του ΚΝΣ που προκαλείται από το COVID-19. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί και η χρονική πορεία αυτών των αλλαγών δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί.

Σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε απεικόνιση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στον εγκέφαλο, παρατηρήθηκε υπομεταβολισμός σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου σε άτομα που διαγνώστηκαν με μακρά διάρκεια COVID με επίμονους πονοκεφάλους (Guedj et al., 2021). Οι περιοχές υπομεταβολισμού περιελάμβαναν τον μετωπιαίο, βρεγματικό και κροταφικό λοβό, οι οποίες εμπλέκονται στην επεξεργασία και την αντίληψη του πόνου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η επιμονή των πονοκεφάλων σε ασθενείς με μακρά COVID μπορεί να σχετίζεται με δυσλειτουργία σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου.

Η παθοφυσιολογία των πονοκεφάλων COVID-19 δεν είναι καλά κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική. Η λοίμωξη SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε προφλεγμονώδη κατάσταση και οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται ως απάντηση στη λοίμωξη μπορεί να προκαλέσουν πονοκέφαλο (Baig, 2020). Επιπλέον, το στρες και το άγχος που σχετίζονται με την πανδημία μπορεί να συμβάλλουν στους πονοκεφάλους, καθώς το στρες και το άγχος είναι γνωστοί εκλυτικοί παράγοντες για ημικρανίες (Baig, 2020).

Οι ημικρανίες είναι ένας κοινός τύπος πονοκεφάλου που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενο, έντονο και παλλόμενο πόνο που μπορεί να

συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα, πιο συγκεκριμένα έμετο, ναυτία και φωτοευσαισθησία καθώς και ευαισθησία στον ήχο. Οι ημικρανίες μπορούν να προκληθούν από διάφορους παράγοντες, όπως το άγχος, οι ορμονικές αλλαγές και ορισμένα τρόφιμα (Baig, 2020). Στους ασθενείς με COVID-19, οι ημικρανίες μπορεί να αποτελούν σύμπτωμα οξείας ασθένειας ή να επιμένουν ως σύμπτωμα μακροχρόνιου συνδρόμου COVID.

2.4. Εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλοαγγειακή νόσος

Το εγκεφαλικό επεισόδιο και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος είναι από τις πιο σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με COVID-19. Ενώ τα πιο σημαντικά και πιο μελετημένα από την αρχή, συμπτώματα του COVID-19 είναι αναπνευστικά, μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οδηγώντας σε διάφορες εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο επίμονος χαρακτήρας του Long-COVID φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο σε αυτές τις ασθένειες.

Μία από τις πιο σημαντικές εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις που συνδέονται με το COVID-19 είναι το σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS), το οποίο είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται όταν στέκεστε όρθιοι. Το POTS είναι μια σοβαρή μορφή δυσαυτονομίας, όπου το αυτόνομο νευρικό σύστημα αδυνατεί να ρυθμίσει σωστά το καρδιαγγειακό σύστημα του σώματος. Το POTS είναι συχνό στους ασθενείς με Long-COVID, ενώ μια μελέτη αναφέρει έως και 15% επιπολασμό της πάθησης στους ασθενείς με COVID-19 (Raj et al., 2021). Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στη Σουηδία ανέφερε ότι το 18% των ασθενών με Long-COVID είχαν συμπτώματα που έμοιαζαν με POTS (Johansson et al., 2021). Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι εξουθενωτική και επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων στους ασθενείς με COVID-19. Η ικανότητα του ιού να επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ένας από αυτούς. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο είναι ένας άλλος ζωτικός παράγοντας που συμβάλλει στην

ανάπτυξη εγκεφαλοαγγειακών νόσων. Η δυσίατη επιληψία, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, σχετίζεται με εγκεφαλικό υπομεταβολισμό της γλυκόζης (Tenney et al., 2014). Οι ασθενείς με COVID-19 που πάσχουν από εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα παρουσιάζουν επίσης εγκεφαλικό υπομεταβολισμό γλυκόζης, γεγονός που υποδεικνύει τον πιθανό ρόλο του ιού στη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο (Tenney et al., 2014).

Η ρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι μια άλλη κρίσιμη πτυχή της ανάπτυξης εγκεφαλοαγγειακών νόσων. Η ικανότητα του εγκεφάλου να ρυθμίζει τη ροή του αίματος εξαρτάται από το δίκτυο locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) (Bekar et al., 2012). Το LC-NE ρυθμίζει την αγγειακή απόκριση στη νευρωνική δραστηριότητα και η αποτυχία του μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Οι ασθενείς με COVID-19 έχουν παρατεταμένη φλεγμονώδη απόκριση, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του δικτύου LC-NE, οδηγώντας σε εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις (Doqkon et al., 2020).

Ο αντίκτυπος του COVID-19 στο καρδιαγγειακό σύστημα και ο ρόλος του στην ανάπτυξη εγκεφαλοαγγειακών νοσημάτων είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση των επιδράσεων του ιού στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στο δίκτυο LC-NE και στον τρόπο με τον οποίο συμβάλλουν στις εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Οι ασθενείς με Long-COVID θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα, ιδίως για POTS, και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

2.5. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Το COVID-19 δεν είναι μόνο μια αναπνευστική ασθένεια, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να επηρεάσουν διάφορα μέρη του νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε γνωστικές, συμπεριφορικές και συναισθηματικές αλλαγές. Οι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι πολλά άτομα που αναρρώνουν από COVID-19 εμφανίζουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα ακόμη και μετά την

ανάρρωση από την αρχική ασθένεια. Εδώ, συζητάμε ορισμένες από τις πρόσφατες μελέτες που σχετίζονται με τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19.

Ένα από τα συνήθη νευροψυχιατρικά συμπτώματα του COVID-19 είναι η δυσαυτονομία, η οποία χαρακτηρίζεται από ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Barizien et al. (2021) ανέφερε ότι οι ασθενείς με μακροχρόνιο COVID-19 εμφάνισαν κλινικά χαρακτηριστικά δυσαυτονομίας, όπως ορθοστατική δυσανεξία, αίσθημα παλμών και γαστρεντερικά συμπτώματα. Μια άλλη αναφορά περίπτωσης από τους Eshak και συν. (2020) περιέγραψε έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή με COVID-19 με δυσαυτονομία, η οποία εκδηλώθηκε ως υπόταση, ταχυκαρδία και κατακράτηση ούρων. Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η δυσαυτονομία θα πρέπει να θεωρείται σημαντική νευροψυχιατρική εκδήλωση του COVID-19.

Ένα άλλο νευροψυχιατρικό σύμπτωμα που σχετίζεται με το COVID-19 είναι η στοματοφαρυγγική δυσφαγία, η οποία είναι μια διαταραχή της κατάποσης. Μια αναφορά περίπτωσης από τους Aoyagi et al. (2020) ανέδειξε την εμφάνιση στοματοφαρυγγικής δυσφαγίας και πνευμονίας από εισρόφηση σε ασθενή με COVID-19. Ο ασθενής παρουσίασε δυσκολία στην κατάποση και βήχα μετά την κατάποση τροφής ή υγρών, η οποία τελικά οδήγησε σε πνευμονία από εισρόφηση. Η μελέτη αυτή υπογραμμίζει τη σημασία της αξιολόγησης και της διαχείρισης των διαταραχών της κατάποσης σε ασθενείς με COVID-19 για την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών.

Η ανοσμία, ή απώλεια της αίσθησης της όσφρησης, είναι ένα άλλο κοινό νευροψυχιατρικό σύμπτωμα του COVID-19. Μια μελέτη των Kandemirli και συνεργατών (2021) διερεύνησε τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας του οσφρητικού βολβού και της αξονικής τομογραφίας των παραρρινίων κόλπων σε ασθενείς με επίμονη ανοσμία COVID-19. Η μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με επίμονη ανοσμία παρουσίασαν ανωμαλίες στη μαγνητική τομογραφία οσφρητικού βολβού και στην αξονική τομογραφία παραρρινίων κόλπων. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι το COVID-19 μπορεί να επηρεάσει το οσφρητικό σύστημα, οδηγώντας σε επίμονη ανοσμία σε ορισμένα άτομα.

Εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα, το COVID-19 μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μακροχρόνιες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε άτομα που αναρρώνουν από την ασθένεια. Μια μελέτη των Peluso κ.ά. (2021) διερεύνησε τις μακροπρόθεσμες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε άτομα που αναρρώνουν από COVID-19 με και χωρίς μετα-οξεία συμπτώματα. Η μελέτη διαπίστωσε ότι τα άτομα με μετα-οξεία συμπτώματα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων, γεγονός που υποδηλώνει παρατεταμένη ανοσολογική απόκριση μετά την αρχική λοίμωξη. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα μετα-οξεία συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19.

Η COVID-19 μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, επηρεάζοντας διάφορα μέρη του νευρικού συστήματος. Η δυσавтоνομία, η στοματοφαρυγγική δυσφαγία, η ανοσμία και οι μακροχρόνιες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι μερικά από τα συνήθη νευροψυχιατρικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να επιμένουν ακόμη και μετά την ανάρρωση από την αρχική ασθένεια, τονίζοντας την ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών με COVID-19 για την πρόληψη μακροχρόνιων νευροψυχιατρικών επιπλοκών.

2.6. Άλλα νευρολογικά συμπτώματα

Πέρα από τα γνωστά νευρολογικά συμπτώματα του COVID-19, όπως η απώλεια της όσφρησης (ανοσμία) και της γεύσης (δυσγευσία), τα άτομα που νοσούν από COVID-19 είναι δυνατό να παρουσιάσουν ένα ευρύ φάσμα άλλων νευρολογικών προβλημάτων, όπως γνωστικές διαταραχές, ζάλη, πονοκεφάλους, καθώς και κινητικές και αισθητηριακές ανωμαλίες.

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με επίμονα συμπτώματα COVID-19, που συνήθως αναφέρονται ως μακροχρόνιο COVID, μπορεί να εμφανίζουν αλλαγές στη λειτουργία και την παραγωγή T-κυττάρων. Μια μελέτη από τους Townsend και συνεργάτες (2021) διαπίστωσε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με COVID-19 παρουσίασαν μεταβολές στα T-κύτταρα που

σχετίζονται με την ηλικία, ανεξαρτήτως της συνεχιζόμενης ασθένειας. Επιπλέον, οι ασθενείς με μακροχρόνιο COVID μπορεί να παρουσιάζουν δυσλειτουργία στη δημιουργία μνήμης T-κυττάρων και στις ανοσολογικές αποκρίσεις στον εμβολιασμό (Visvabharathy et al., 2021).

Οι Wallukat et al. (2021) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με επίμονα μακρά συμπτώματα COVID είχαν λειτουργικά αυτοαντισώματα έναντι υποδοχέων συζευγμένων με G-πρωτεΐνες, οι οποίοι έχουν σχέση με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και άλλων φυσιολογικών διεργασιών. Αυτές οι διαπιστώσεις, υποδηλώνουν ότι η αυτοανοσία μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στη μακρά COVID.

Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τα ποικίλα νευρολογικά συμπτώματα που παρατηρούνται στους ασθενείς με μακρά COVID μπορεί να είναι η αγγειίτιδα ή η φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων. Οι Sollini et al. (2021) διεξήγαγαν μια μελέτη χρησιμοποιώντας [(18)F]FDG-PET/CT για να αξιολογήσουν τις αλλαγές στην αγγειίτιδα σε επιζώντες COVID-19 με επίμονα συμπτώματα. Βρήκαν ενδείξεις αγγειίτιδας σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το μακροχρόνιο COVID μπορεί να περιλαμβάνει συστηματική φλεγμονή και βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει σε μια σειρά νευρολογικών συμπτωμάτων.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στη μακρά COVID. Οι Lambadiari et al. (2021) διεξήγαγαν μελέτη για την αξιολόγηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, της αγγειακής λειτουργίας και της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με COVID-19 τέσσερις μήνες μετά τη μόλυνση. Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με COVID-19 είχαν εξασθενημένο ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, αγγειακή λειτουργία και παραμόρφωση του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι διαπιστώσεις αυτές υποδηλώνουν ότι το COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει σε μια σειρά νευρολογικών συμπτωμάτων.

Ενώ τα πιο συχνά αναγνωρισμένα νευρολογικά συμπτώματα του COVID-19 περιλαμβάνουν ανοσμία και δυσγευσία, οι ασθενείς με μακροχρόνια COVID

μπορεί να εμφανίσουν ένα ευρύ φάσμα άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων. Αυτά τα συμπτώματα είναι δυνατό να σχετίζονται με αλλαγές στη λειτουργία και τη δημιουργία Τ κυττάρων, την αυτοανοσία, την αγγειίτιδα και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την απόλυτη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τα ποικίλα νευρολογικά συμπτώματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με μακρά COVID.

Κεφάλαιο 3: Μηχανισμοί των νευρολογικών εκδηλώσεων στο Long Covid-19

Το κεφάλαιο 3 επικεντρώνεται στη διάγνωση του COVID-19 και των σχετικών συμπτωμάτων. Καλύπτει διάφορες διαγνωστικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων της RT-PCR, των δοκιμών αντιγόνου και των δοκιμών αντισωμάτων. Το κεφάλαιο εξετάζει επίσης την κλινική παρουσίαση του COVID-19, η οποία περιλαμβάνει αναπνευστικά συμπτώματα, γαστρεντερικά συμπτώματα και νευρολογικά συμπτώματα. Τονίζεται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης για τη διαχείριση της νόσου και την πρόληψη της εξάπλωσής της. Επιπλέον, το κεφάλαιο παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα διάφορα στάδια του COVID-19, από ασυμπτωματικές έως σοβαρές περιπτώσεις, και τα σχετικά συμπτώματα σε κάθε στάδιο.

3.1. Ιογενείς μηχανισμοί

Ο SARS-CoV-2, ο αιτιολογικός παράγοντας του COVID-19, είναι ένας εξαιρετικά μολυσματικός ιός που έχει προκαλέσει παγκόσμια πανδημία. Ο ιός στοχεύει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, προκαλώντας συμπτώματα που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο COVID-19 μπορεί επίσης να προκαλέσει καρδιαγγειακά και νευρολογικά συμπτώματα, υποδεικνύοντας ότι ο ιός είναι ικανός να επηρεάσει και άλλα συστήματα πέραν του αναπνευστικού συστήματος.

Μια μελέτη των Puntmann κ.ά. (2020) έδειξε ότι τα άτομα τα οποία ανάρρωσαν πρόσφατα από COVID-19 εμφάνισαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής του μυοκαρδίου, της ίνωσης και της μειωμένης καρδιακής λειτουργίας. Μια άλλη μελέτη από τους Torres-Castro και συν. (2021) διεξήγαγε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με COVID-19 μετά τη μόλυνση και διαπίστωσε ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών είχε επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια και μειωμένη πνευμονική λειτουργία.

Η διάρκεια της αποβολής του ιού σε ασθενείς με COVID-19 έχει αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Οι Li et al. (2020) ανέφεραν παρατεταμένη αποβολή του SARS-CoV-2 σε ασθενείς, υποδεικνύοντας τη δυνατότητα παρατεταμένης μετάδοσης. Οι Wu et al. (2020) διαπίστωσαν επίσης παρατεταμένη αποβολή του ιού σε δείγματα κοπράνων, υποδεικνύοντας ότι ο ιός μπορεί επίσης να μεταδοθεί μέσω κοπρανο-στοματικών οδών.

Καθώς η πανδημία εξελίσσεται, είναι σημαντικό να κατανοηθεί η ανοσολογική απόκριση στον SARS-CoV-2. Οι Gaebler et al. (2021) ανέφεραν ότι η ανοσολογική απάντηση στον SARS-CoV-2 εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, με τα επίπεδα αντισωμάτων να μειώνονται αρκετούς μήνες μετά τη μόλυνση. Ωστόσο, τα κύτταρα μνήμης B και τα T κύτταρα παραμένουν στην κυκλοφορία, παρέχοντας μακροχρόνια ανοσία έναντι του ιού.

Ο άξονας μικροβιόκοσμος-εγκέφαλος-έντερο έχει συνδεθεί με πολλές νευροεμφυλιστικές ασθένειες (Quigley, 2017). Μια πρόσφατη μελέτη από τους Puntmann και συνεργάτες (2020) ανέφερε ότι οι ασθενείς με COVID-19 παρουσίασαν γαστρεντερικά συμπτώματα, υποδεικνύοντας ότι ο ιός είναι ικανός να επηρεάσει τον άξονα έντερο-εγκέφαλος. Συγκεκριμένα, η μελέτη έδειξε ότι το 53% των ασθενών είχαν γαστρεντερικά προβλήματα, όπως διάρροια και εμετό, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να επηρεάζει επίσης τη λειτουργία του άξονα έντερο-εγκέφαλος.

Ο SARS-CoV-2 στοχεύει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, αλλά μπορεί επίσης να έχει επιπτώσεις και σε άλλα συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού και του νευρικού συστήματος. Η διάρκεια της αποβολής του ιού αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη μετάδοση του ιού και η ανοσολογική απάντηση στον SARS-CoV-2 εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Ο άξονας μικροβιόκοσμος-εγκέφαλος-έντερο μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τον ιό, και αυτό το γεγονός τον καθιστά σημαντικό στο να αναπτυχθεί έρευνα σε αυτή την κατεύθυνση.

3.2. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ζωτικής σημασίας για την καταπολέμηση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2. Ο ιός εισέρχεται στον οργανισμό από την αναπνευστική οδό και έπειτα συνδέεται με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) ο οποίος βρίσκεται πάνω στα κύτταρα του ξενιστή. Η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνει τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία, οι οποίες συνεργάζονται για την εξάλειψη του ιού.

Η έμφυτη ανοσολογική απόκριση αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στις ιογενείς λοιμώξεις. Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα ανιχνεύουν τον ιό και προκαλούν μια φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και χημειοκινών. Αυτή η αντίδραση ενεργοποιεί άλλα ανοσοποιητικά κύτταρα, όπως τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK), τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, για να στοχεύσουν και να καταστρέψουν τα μολυσμένα κύτταρα.

Η προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση ξεκινά όταν ο ιός αποφεύγει την έμφυτη ανοσολογική απόκριση και αρχίζει να πολλαπλασιάζεται. Τα Β κύτταρα παράγουν ειδικά αντισώματα κατά του ιού, ενώ τα Τ κύτταρα στοχεύουν τα μολυσμένα κύτταρα και συντονίζουν την ανοσολογική απάντηση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο τα CD4+ όσο και τα CD8+ Τ κύτταρα είναι κρίσιμα για την εκκαθάριση της λοίμωξης SARS-CoV-2 και την παροχή μακροχρόνιας ανοσίας.

Σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19, η ανοσολογική απόκριση μπορεί να είναι απορρυθμισμένη, οδηγώντας σε καταιγίδα κυτταροκινών και εκτεταμένη ιστική βλάβη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή βλάβη και άλλες επιπλοκές. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν ηπιότερη ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας σε ασυμπτωματική ή ήπια νόσο.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα ειδικά για τον SARS-CoV-2 αντισώματα μπορεί να παραμείνουν έως και 6 μήνες μετά τη μόλυνση, αν και το

επίπεδο των αντισωμάτων μπορεί να ελαττωθεί με το πέρασμα του χρόνου. Διαπιστώθηκε επίσης ότι τα CD8+ T κύτταρα επιμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες, παρέχοντας μακροπρόθεσμη ανοσία έναντι του ιού.

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί επίσης να διαδραματίσει ρόλο στην ανοσολογική απόκριση στη λοίμωξη SARS-CoV-2. Το έντερο φιλοξενεί μια ποικιλόμορφη κοινότητα μικροοργανισμών που αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζουν την ανοσολογική λειτουργία. Η δυσβίωση ή η ανισορροπία στον εντερικό μικροβιόκοσμο έχει συσχετιστεί με μια σειρά φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι οι νοσούντες με COVID-19 είχαν μεταβολές στον εντερικό μικροβιόκοσμο, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή σύνδεση μεταξύ της υγείας του εντέρου και των αποτελεσμάτων του COVID-19.

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην απόκριση στη λοίμωξη SARS-CoV-2, όπου τόσο οι έμφυτοι όσο και οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί συνεργάζονται για την εξάλειψη του ιού. Η απορρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο, ενώ η κατάλληλη απόκριση μπορεί να παρέχει μακροχρόνια ανοσία έναντι του ιού. Ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί επίσης να διαδραματίσει ρόλο στην ανοσολογική λειτουργία και τα αποτελέσματα του COVID-19, αναδεικνύοντας τη σημασία της υγείας του εντέρου για τη συνολική υγεία του ανοσοποιητικού συστήματος.

3.3. Μηχανισμοί πήξης

Οι μηχανισμοί πήξης παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του COVID-19, ιδίως σε σοβαρές περιπτώσεις. Νευρολογικά συμπτώματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή σχέση μεταξύ των μηχανισμών πήξης και της νευρολογικής βλάβης (Kanberg et al., 2021- Yang et al., 2021). Σε μια συστηματική ανασκόπηση στην οποία οι ασθενείς είχαν νευρολογικές διαταραχές πριν να μολυνθούν με τον ιό, διαπιστώθηκε ότι η επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σχετίζεται με τη σοβαρότητα του COVID-19 (Kubota & Kuroda, 2021).

Καθυστερημένη επιστροφή στη συνήθη υγεία έχει επίσης αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς με COVID-19 και μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η διάρκεια των συμπτωμάτων και οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο σε αυτό το φαινόμενο (Tenforde et al., 2020a). Η διαχείριση του μετα-οξέος COVID-19 στην πρωτοβάθμια περίθαλψη μπορεί να περιλαμβάνει προσεκτική παρακολούθηση της πηκτικής λειτουργίας, καθώς και αντιμετώπιση των νευρολογικών συμπτωμάτων και άλλων σχετικών προβλημάτων (Greenhalgh et al., 2020- Sisó-Almirall et al., 2021).

Ωστόσο, η κλινική εικόνα των ασθενών που πάσχουν από COVID-19 μπορεί να είναι μεταβλητή και να μιμείται άλλες καταστάσεις, γεγονός που μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστικές προκλήσεις (Hanfi et al., 2021- Nickel & Bingisser, 2020). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης να εξετάζουν το COVID-19 ως πιθανή διάγνωση, ιδίως σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης ή νευρολογικά συμπτώματα, και να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς αυτούς.

Η απορρύθμιση των τύπων κυττάρων του εγκεφάλου και του χοριοειδούς πλέγματος σε σοβαρό COVID-19 υποδηλώνει μια πιθανή σχέση μεταξύ των μηχανισμών πήξης και της νευρολογικής βλάβης (Yang et al., 2021). Διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν ενδείξεις αστροκυτταρικής και νευρωνικής βλάβης, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με διαταραχές της πήξης (Kanberg et al., 2021). Οι διαταραχές της πήξης στους ασθενείς με COVID-19 μπορεί επίσης να σχετίζονται με παρατεταμένη περίοδο ανάρρωσης και καθυστερημένη επιστροφή στη συνήθη υγεία (Tenforde et al., 2020a).

Επιπλέον, ενδέχεται να υπάρχει σύνδεση μεταξύ των μηχανισμών πήξης και των γαστρεντερικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με COVID-19. Έχει ανιχνευθεί παρατεταμένη έκχυση του ιικού RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα κοπράνων, γεγονός που αποδεικνύει ότι ο ιός είναι δυνατό να αναπαράγεται στο γαστρεντερικό σύστημα (Wu et al., 2020). Η παρουσία του ιού στον γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της πήξης και να

συμβάλει στην ανάπτυξη γαστρεντερικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με COVID-19.

Συμπερασματικά, οι μηχανισμοί πήξης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του COVID-19 και ενδέχεται να σχετίζονται με νευρολογικά συμπτώματα, παρατεταμένη ανάρρωση και γαστρεντερικά συμπτώματα. Οι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τη λειτουργία της πήξης και να εξετάζουν το COVID-19 ως πιθανή διάγνωση σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης ή νευρολογικά συμπτώματα. Η διαχείριση του μετα-οξέος COVID-19 θα πρέπει να περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των διαταραχών της πήξης, των νευρολογικών συμπτωμάτων και των σχετικών προβλημάτων.

3.4. Νευροφλεγμονώδεις μηχανισμοί

Η νευροφλεγμονή είναι μια διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, όπως παθογόνα, τραυματισμούς ή χρόνιο στρες. Πρόσφατες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η νευροφλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του COVID-19 και στις μακροχρόνιες επιπτώσεις του στο νευρικό σύστημα.

Οι Kanberg et al. (2021) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με οξεία COVID-19 εμφανίζουν σημεία αστροκυτταρικής και νευρωνικής βλάβης, γεγονός που υποδηλώνει νευροφλεγμονή. Ομοίως, οι Yang et al. (2021) διαπίστωσαν δυσλειτουργία διαφόρων τύπων κυττάρων στον εγκέφαλο και το χοριοειδές πλέγμα σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, γεγονός που υποδηλώνει φλεγμονώδη απόκριση στο ΚΝΣ.

Επιπλέον, οι Kubota και Kuroda (2021) διεξήγαγαν συστηματική ανασκόπηση που κατέδειξε ότι οι προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές σε ασθενείς με COVID-19 επιδεινώνουν τα νευρολογικά συμπτώματα, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη νευροφλεγμονή.

Η νευροφλεγμονή μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στα παρατεταμένα συμπτώματα που βιώνουν οι ασθενείς με COVID-19. Οι Tenforde et al. (2020) διαπίστωσαν ότι η καθυστερημένη επιστροφή στη συνήθη υγεία σε εξωτερικούς ασθενείς με COVID-19 σχετιζόταν με διάφορους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης ηλικίας, του γυναικείου φύλου και της παρουσίας προϋπαρχουσών παθήσεων, όπως νευρολογικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένη νευροφλεγμονώδη αντίδραση.

Οι Greenhalgh et al. (2020) πρότειναν κλινικές κατευθυντήριες γραμμές πρωτοβάθμιας περίθαλψης για τη διαχείριση του μετα-οξέος συνδρόμου COVID-19, επίσης γνωστού ως μακρύ COVID-19, οι οποίες περιλαμβάνουν συστάσεις για τη θεραπεία νευροφλεγμονωδών συμπτωμάτων όπως οι πονοκέφαλοι και οι γνωστικές διαταραχές.

Ενώ το COVID-19 είναι κυρίως αναπνευστική νόσος, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι πιθανές νευρολογικές εκδηλώσεις του, οι οποίες μπορούν να αποδοθούν στη νευροφλεγμονή. Οι Hanfi et al. (2021) υπογράμμισαν τη σημασία των ακτινολόγων στη διάκριση των νευρολογικών επιπλοκών που σχετίζονται με το COVID-19 από τα μιμητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των νευροφλεγμονωδών καταστάσεων.

Τέλος, οι Sisó-Almirall et al. (2021) πρότειναν κλινικές κατευθυντήριες γραμμές πρωτοβάθμιας περίθαλψης για τη διάγνωση και τη διαχείριση της μακράς διάρκειας COVID-19, συμπεριλαμβανομένων στρατηγικών για τη διαχείριση νευροφλεγμονωδών συμπτωμάτων, όπως η κόπωση, οι πονοκέφαλοι και η γνωστική εξασθένηση.

Η νευροφλεγμονή αποτελεί σημαντικό μηχανισμό στην παθογένεια του COVID-19 και στις μακροχρόνιες επιπτώσεις του στο νευρικό σύστημα. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς με COVID-19 με προϋπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές μπορεί να εμφανίσουν επιδεινωμένα νευρολογικά συμπτώματα λόγω αυξημένης νευροφλεγμονής. Ως εκ τούτου, η διαχείριση των νευροφλεγμονωδών συμπτωμάτων είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση και τη διαχείριση του COVID-19, ιδίως σε περιπτώσεις μακράς διάρκειας COVID-19.

3.5. Υποξικοί μηχανισμοί

Η υποξία είναι μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν υπάρχει έλλειψη παροχής οξυγόνου στους ιστούς του σώματος. Μπορεί να προκύψει από διάφορες αιτίες, όπως αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, μεγάλο υψόμετρο και έκθεση σε τοξίνες. Μία από τις κύριες επιπτώσεις της υποξίας είναι η ενεργοποίηση υποξικών μηχανισμών, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη και συστηματική φλεγμονή. Σε αυτό το υποκεφάλαιο θα συζητηθούν ορισμένοι από τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την υποξία, οι επιπτώσεις τους στον οργανισμό και οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ο επαγωγίμος από την υποξία παράγοντας (HIF) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στους υποξικούς μηχανισμούς. Ο HIF αποτελείται από μια ευαίσθητη στο οξυγόνο υπομονάδα, τον HIF-1α, και μια καταστατική υπομονάδα, τον HIF-1β. Υπό φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου, ο HIF-1α αποικοδομείται ταχέως μέσω της οδού του πρωτεασώματος. Ωστόσο, υπό υποξικές συνθήκες, ο HIF-1α συσσωρεύεται και μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου συνδέεται με τον HIF-1β για να σχηματίσει ένα ενεργό σύμπλοκο HIF. Το σύμπλοκο HIF συνδέεται στη συνέχεια με στοιχεία απόκρισης στην υποξία (HREs) στο DNA και ενεργοποιεί γονίδια που εμπλέκονται στην αγγειογένεση, την ερυθροποίηση και τη γλυκόλυση.

Ένα από τα βασικά αποτελέσματα της ενεργοποίησης του HIF είναι η διέγερση της αγγειογένεσης, δηλαδή του σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων. Η αγγειογένεση διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στους υποξικούς ιστούς, προωθώντας έτσι την αποκατάσταση και την αναγέννηση των ιστών. Ωστόσο, η υπερβολική αγγειογένεση είναι δυνατό να έχει ως αποτέλεσμα κάποιες παθολογικές καταστάσεις, όπως η ανάπτυξη όγκων και η μετάσταση. Υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις που μπορούν να διαμορφώσουν την αγγειογένεση, όπως η χρήση αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων που αναστέλλουν τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων.

Ένα άλλο αποτέλεσμα της υποξίας είναι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία μπορεί να προκαλέσει συστηματική φλεγμονή. Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση διαμεσολαβείται από την απελευθέρωση κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων από ανοσοκύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Σε υποξικές συνθήκες, η ενεργοποίηση του HIF μπορεί επίσης να ενισχύσει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη και να συμβάλουν στην ανάπτυξη φλεγμονωδών ασθενειών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Η υποξία μπορεί επίσης να οδηγήσει στην παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), τα οποία είναι εξαιρετικά αντιδραστικά μόρια που μπορούν να βλάψουν κυτταρικά συστατικά όπως το DNA, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια. Οι ROS παράγονται ως υποπροϊόν του κυτταρικού μεταβολισμού και τα επίπεδά τους μπορεί να αυξηθούν υπό υποξικές συνθήκες λόγω της μειωμένης λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Η συσσώρευση ROS μπορεί να ενεργοποιήσει τον HIF και άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια που προάγουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Ωστόσο, η υπερβολική παραγωγή ROS μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες και να συμβάλει στην ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών, όπως τα νεοπλάσματα και οι καρδιαγγειακές νόσοι.

Διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να στοχεύσουν στους υποξικούς μηχανισμούς και να μετριάσουν τις επιπτώσεις τους. Για παράδειγμα, η οξυγονοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της παροχής οξυγόνου στους υποξικούς ιστούς και την πρόληψη της ιστικής βλάβης. Η οξυγονοθεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως σε κλινικές συνθήκες για τη θεραπεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας και άλλων καταστάσεων που σχετίζονται με την υποξία. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χρήση αντιοξειδωτικών, τα οποία μπορούν να απομακρύνουν τις ROS και να αποτρέψουν την οξειδωτική βλάβη. Τα αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και το β-καροτένιο βρίσκονται συνήθως στα φρούτα και τα λαχανικά και μπορούν επίσης να χορηγηθούν ως συμπληρώματα.

3.6. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί

Το COVID-19 είναι μια πολύπλευρη ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει διάφορα συστήματα οργάνων του σώματος. Εκτός από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, υπάρχουν και άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια του COVID-19. Ορισμένοι από αυτούς τους μηχανισμούς περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, τις διαταραχές της πήξης και τις μεταβολικές μεταβολές.

Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η ανοσολογική απορρύθμιση. Το COVID-19 μπορεί να προκαλέσει απορρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, με αποτέλεσμα μια υπερδραστήρια ανοσολογική απόκριση, γνωστή ως καταιγίδα κυτοκινών. Η καταιγίδα κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη φλεγμονή και ιστική βλάβη, ιδίως στους πνεύμονες. Ο μηχανισμός αυτός υποστηρίζεται από μελέτες που έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-άλφα) σε ασθενείς με COVID-19.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι οι διαταραχές της πήξης. Το COVID-19 μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο θρόμβων αίματος, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με COVID-19 έχουν αυξημένα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης της πήξης, όπως D-dimer, ινωδογόνο και παράγοντας von Willebrand (vWF) (93, 94). Το COVID-19 μπορεί επίσης να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω διαταραχές της πήξης και να συμβάλει στην ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών.

Οι μεταβολικές μεταβολές μπορεί επίσης να διαδραματίζουν ρόλο στην παθογένεια του COVID-19. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με COVID-19 έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμη και σε εκείνους που δεν έχουν προϋπάρχοντα διαβήτη (96, 97). Αυτή η μεταβολική δυσλειτουργία μπορεί να συμβάλλει στη σοβαρότητα της COVID-19

προάγοντας τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Τέλος, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το COVID-19 μπορεί επίσης να επηρεάσει το νευρικό σύστημα. Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει νευρολογικά συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, ζάλη και απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το COVID-19 μπορεί να προκαλέσει ποικίλες νευρολογικές επιπλοκές, όπως εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré. Δεν είναι σαφές πώς το COVID-19 επηρεάζει το νευρικό σύστημα, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει άμεση ιική εισβολή ή ανοσοδιαμεσολαβούμενη απόκριση.

Συμπερασματικά, το COVID-19 είναι μια πολύπλοκη νόσος που μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά συστήματα οργάνων του σώματος. Εκτός από τα γνωστά αναπνευστικά συμπτώματα, το COVID-19 μπορεί να προκαλέσει μια σειρά άλλων συμπτωμάτων και επιπλοκών. Οι μηχανισμοί που διέπουν την παθογένεια του COVID-19 είναι πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν ανοσολογική απορρύθμιση, διαταραχές της πήξης, μεταβολικές μεταβολές και πιθανή συμμετοχή του νευρικού συστήματος. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για το COVID-19.

Κεφάλαιο 4: Διάγνωση και αντιμετώπιση των νευρολογικών συμπτωμάτων στο Covid-19

Το κεφάλαιο 4 της μακροχρόνιας Covid-19 και το νευρικό σύστημα επικεντρώνεται στη διάγνωση και τη διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με Covid-19. Το κεφάλαιο αναλύει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης και διάγνωσης των νευρολογικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, το κεφάλαιο παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των διαφόρων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το Covid-19, συμπεριλαμβανομένων τόσο φαρμακολογικών όσο και μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Συνολικά, το κεφάλαιο υπογραμμίζει τη σημασία μιας διεπιστημονικής προσέγγισης για τη διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με Covid-19.

4.1. Διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων

Τα νευρολογικά συμπτώματα είναι κοινά σε ασθενείς με COVID-19 και η παρουσία τους θα πρέπει να οδηγεί σε ενδελεχή αξιολόγηση για την εύρεση του υποκείμενου μηχανισμού και την παροχή κατάλληλης θεραπείας. Η διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, καθώς μπορεί να είναι μη ειδικά και να ποικίλλουν ευρέως ως προς την παρουσίασή τους. Τα συνήθη νευρολογικά συμπτώματα στο COVID-19 περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, σύγχυση, διαταραχή της συνείδησης, αταξία και επιληπτικές κρίσεις.

Για την αξιολόγηση των νευρολογικών συμπτωμάτων στο COVID-19, η κλινική εξέταση, οι απεικονιστικές μελέτες και οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι απαραίτητα εργαλεία. Σύμφωνα με μελέτη των Hanfi και συνεργατών, απεικονιστικές μέθοδοι όπως η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) του εγκεφάλου μπορούν να συνεισφέρουν στη διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες είναι ικανές να ανιχνεύσουν

νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως η οξεία εγκεφαλοαγγειακή νόσος, οι αιμορραγίες και οι αλλαγές στη λευκή ουσία.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι επίσης χρήσιμες για την αξιολόγηση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα. Για παράδειγμα, οι Kanberg et al. ανέφεραν ότι οι ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα είχαν αυξημένα επίπεδα διαφόρων νευροχημικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένης της γλοιακής ινώδους όξινης πρωτεΐνης (GFAP), της ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνών (NFL) και της πρωτεΐνης tau. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι αυτοί οι δείκτες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με το COVID-19.

Εκτός από τις απεικονιστικές μελέτες και τις εργαστηριακές εξετάσεις, η κλινική εξέταση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Οι Yang et al. ανέφεραν ότι μια ενδεδειγμένη νευρολογική εξέταση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό συγκεκριμένων νευρολογικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα, όπως ανωμαλίες των κρανιακών νεύρων και κινητικά ελλείμματα.

Κατά τη διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη άλλες πιθανές αιτίες των νευρολογικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των νευρολογικών διαταραχών που μπορεί να μιμούνται το COVID-19. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το COVID-19 μπορεί να μιμηθεί άλλες νευρολογικές παθήσεις, όπως το σύνδρομο Guillain-Barré, η βαριά μυασθένεια και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι Nickel και Bingisser υπογράμμισαν τη σημασία της εξέτασης αυτών των μιμητικών και χαμαιλέοντων του COVID-19 στη διαφορική διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19.

Η διάγνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 απαιτεί μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση που περιλαμβάνει κλινική εξέταση, απεικονιστικές μελέτες και εργαστηριακές εξετάσεις. Δεδομένης της μη ειδικής

φύσης των νευρολογικών συμπτωμάτων στο COVID-19, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη άλλες πιθανές αιτίες και μιμητικά νευρολογικά συμπτώματα στη διαφορική διάγνωση. Μια ενδελεχής αξιολόγηση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του υποκείμενου μηχανισμού των νευρολογικών συμπτωμάτων και στην παροχή κατάλληλης θεραπείας, η οποία είναι δυνατό να έχει καλύτερα αποτελέσματα στα άτομα που στο ατομικό του αναμνηστικό συνυπάρχει νόσος από το νευρολογικό σύστημα.

4.2. Διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων

Τα νευρολογικά συμπτώματα του COVID-19 μπορεί να είναι εξουθενωτικά και απαιτούν άμεση διαχείριση για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Η διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 περιλαμβάνει μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει νευρολόγους, ειδικούς σε λοιμώδεις νόσους, ειδικούς σε θέματα εντατικής θεραπείας και γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Η διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 είναι σε μεγάλο βαθμό υποστηρικτική, με στόχο τη βελτίωση της συνολικής κατάστασης του ασθενούς και την αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν. Οι θεραπευτικές επιλογές για τα νευρολογικά συμπτώματα του COVID-19 περιλαμβάνουν αντιικά φάρμακα, στεροειδή, ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες και υποστηρικτική φροντίδα. Η αντιμετώπιση συγκεκριμένων νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 εξετάζεται παρακάτω.

- Εγκεφαλοπάθεια και παραλήρημα:

Οι ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια και παραλήρημα αντιμετωπίζονται με υποστηρικτικά μέτρα, όπως η παροχή ήσυχου περιβάλλοντος και η ελαχιστοποίηση της διέγερσης. Η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων, όπως η αλοπεριδόλη, μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής είναι ταραγμένος ή παρουσιάζει ψυχωσικά συμπτώματα. Η χρήση ηρεμιστικών, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, πρέπει να

ελαχιστοποιείται, καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την αναπνευστική καταστολή και να αυξήσουν τον κίνδυνο επιπλοκών.

- Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο:

Οι ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο απαιτούν άμεση αξιολόγηση από νευρολόγο και εξέταση της δυνατότητας θρομβολυτικής θεραπείας. Ωστόσο, σε ασθενείς με COVID-19, η χρήση θρομβολυτικής θεραπείας απαιτεί προσεκτική εξέταση λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με το COVID-19. Η αντιπηκτική θεραπεία μπορεί επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με COVID-19 με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς είναι γνωστό ότι το COVID-19 αυξάνει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

- Σύνδρομο Guillain-Barré:

Η θεραπεία του συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) σε ασθενείς με COVID-19 είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών χωρίς COVID-19, με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) ή ανταλλαγή πλάσματος. Η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου καθώς και των συννοσηροτήτων του ασθενούς.

- Μυοπάθειες:

Η αντιμετώπιση των μυοπαθειών στους ασθενείς με COVID-19 είναι υποστηρικτική, με τη χρήση στεροειδών και ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως η μεθοτρεξάτη ή η αζαθειοπρίνη. Η φυσικοθεραπεία μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη για την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας και τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης.

- Επιληπτικές κρίσεις:

Η αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων στους ασθενείς με COVID-19 είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών χωρίς COVID-19, με τη χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων όπως η λεβετιρακετάμη ή η φαινυτοΐνη. Ωστόσο, η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στις συννοσηρότητες και το φαρμακευτικό σχήμα του ασθενούς για την αποφυγή αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

Συμπερασματικά, η διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση, με στόχο τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών και την πρόληψη των επιπλοκών. Οι θεραπευτικές επιλογές για τα νευρολογικά συμπτώματα του COVID-19 είναι σε μεγάλο βαθμό υποστηρικτικές, με τη χρήση αντιικών φαρμάκων, ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και στεροειδών ανάλογα με τις ανάγκες. Η αντιμετώπιση συγκεκριμένων νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα του συμπτώματος.

4.3. Αποκατάσταση και αποκατάσταση

Τα νευρολογικά συμπτώματα τα οποία είναι αποτέλεσμα μιας λοίμωξης COVID-19 μπορεί να είναι σοβαρά και μακροχρόνια, απαιτώντας ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης για πλήρη αποκατάσταση. Οι στρατηγικές αποκατάστασης πρέπει να προσαρμόζονται στις ανάγκες, τα συμπτώματα και τους λειτουργικούς στόχους του κάθε ασθενούς. Οι προσεγγίσεις αποκατάστασης θα πρέπει να είναι διεπιστημονικές και μπορεί να περιλαμβάνουν φυσικοθεραπεία, εργοθεραπεία, λογοθεραπεία και γλωσσική θεραπεία και γνωστική αποκατάσταση.

Η φυσικοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των σωματικών περιορισμών που μπορεί να προκύψουν από το COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής αδυναμίας, της δυσκαμψίας των αρθρώσεων και της διαταραχής της ισορροπίας. Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Kiekens et al. (2020) έδειξε ότι η πρώιμη φυσική αποκατάσταση μπορεί να βελτιώσει τη μυϊκή δύναμη, τη λειτουργική κινητικότητα και την αναπνευστική λειτουργία σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον, μια πρόσφατη ανασκόπηση από τους

Ceravolo et al. (2021) ανέφερε ότι οι παρεμβάσεις άσκησης μπορούν να βελτιώσουν τα λειτουργικά αποτελέσματα, την αναπνευστική λειτουργία και κατ' επέκταση την ίδια την ποιότητα ζωής στους νοσούντες με COVID-19.

Η εργοθεραπεία μπορεί να είναι σημαντικό εργαλείο για τους ασθενείς και να έχει ως αποτέλεσμα να βελτιώσουν την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες, όπως το ντύσιμο, η περιποίηση και το μαγείρεμα. Η λογοθεραπεία μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση των ασθενών από προβλήματα επικοινωνίας και γνωστικές διαταραχές, όπως η εξασθένηση της μνήμης και της προσοχής. Η γνωστική αποκατάσταση μπορεί να υποστηρίξει τους ασθενείς στην ανάκτηση των γνωστικών τους ικανοτήτων, όπως η συγκέντρωση, η μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες.

Τα εικονικά προγράμματα αποκατάστασης έχουν καταφέρει να εισχωρήσουν στον χώρο της θεραπευτικής προσέγγισης κατά τη διάρκεια της COVID-19, καθώς παρέχουν έναν ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο παροχής υπηρεσιών αποκατάστασης χωρίς την ανάγκη προσωπικής επαφής. Μια μελέτη των Sánchez-Morillo κ.ά. (2021) ανέφερε ότι η τηλεαποκατάσταση είναι ένας αποτελεσματικός και ασφαλής τρόπος για την παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης σε ασθενείς με COVID-19. Τα προγράμματα εικονικής αποκατάστασης έχουν ρόλο στην παρακολούθηση των ασθενών από απόσταση, στην προσαρμογή των προγραμμάτων αποκατάστασης ανάλογα με τις ανάγκες και στην παροχή συνεχούς υποστήριξης τόσο για τους ασθενείς όσο και τις οικογένειές τους.

Η ψυχολογική υποστήριξη αποτελεί σημαντική πτυχή της αποκατάστασης και της ανάρρωσης για τους ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα. Ο συναισθηματικός αντίκτυπος του COVID-19 μπορεί να είναι σημαντικός, με τους ασθενείς να βιώνουν άγχος, κατάθλιψη και διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD). Η ψυχολογική υποστήριξη μπορεί να περιλαμβάνει συμβουλευτική, ψυχοθεραπεία και άλλες μορφές θεραπείας ψυχικής υγείας.

Η αποκατάσταση και η ανάκαμψη των ασθενών με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να απαιτεί μια μακροπρόθεσμη,

διεπιστημονική προσέγγιση. Η διαχείριση του μακροχρόνιου COVID απαιτεί συνεχή παρακολούθηση και διαχείριση των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη των Sivan et al. (2021), μια διεπιστημονική προσέγγιση, στην οποία συμμετέχουν διάφοροι ειδικοί, συμπεριλαμβανομένων νευρολόγων, ιατρών αποκατάστασης και ψυχιάτρων, μπορεί να συμβάλει στην επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα.

Η αποκατάσταση και η ανάκαμψη αποτελούν κρίσιμες πτυχές της διαχείρισης των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Οι προσεγγίσεις αποκατάστασης θα πρέπει να προσαρμόζονται στις ανάγκες, τα συμπτώματα και τους λειτουργικούς στόχους του κάθε ασθενούς και θα πρέπει να εμπλέκουν μια σειρά ειδικών, συμπεριλαμβανομένων των φυσικοθεραπευτών, των εργοθεραπευτών, των λογοθεραπευτών, των ειδικών γνωστικής αποκατάστασης και των επαγγελματιών ψυχικής υγείας. Τα εικονικά προγράμματα αποκατάστασης μπορούν να παρέχουν έναν ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο παροχής υπηρεσιών αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Η συνεχής παρακολούθηση και η διαχείριση των συμπτωμάτων είναι σημαντικές για την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα.

4.4. Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19 είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των επιπτώσεων της νόσου στο νευρικό σύστημα. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι πάνω από το 80% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 είχαν νευρολογικά συμπτώματα και σχεδόν το ένα τρίτο αυτών των ασθενών παρουσίασε νέα εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Τα συμπτώματα αυτά κυμαίνονταν από γνωστικές διαταραχές, απώλεια μνήμης και κόπωση έως κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές ύπνου. Η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση των νευρολογικών συμπτωμάτων αυτών

των ασθενών και την παρακολούθηση της ανάρρωσής τους, η οποία είναι δυνατό να έχει διάρκεια από αρκετούς μήνες έως και χρόνια σε κάποιες περιπτώσεις.

Μια μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με COVID-19 που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό είχαν σημαντική γνωστική δυσλειτουργία κατά τη στιγμή της εξόδου, με σχεδόν το 30% των ασθενών αυτών να εμφανίζουν συνολική γνωστική δυσλειτουργία. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών με σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19, καθώς ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης και άλλων νευρολογικών ελλειμμάτων.

Η ψυχολογική και συναισθηματική υποστήριξη είναι επίσης ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19. Οι ασθενείς με COVID-19, ιδίως όσοι χρειάστηκαν νοσηλεία, ενδέχεται να εμφανίσουν άγχος, κατάθλιψη και διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) λόγω της εμπειρίας. Μια μελέτη ανέφερε ότι σχεδόν το 20% των ασθενών με COVID-19 παρουσίασαν συμπτώματα PTSD έως και 6 μήνες μετά τη νοσηλεία. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρέχονται τακτικές αξιολογήσεις ψυχικής υγείας και υποστήριξη στους ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19 κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης.

Οι τακτικές νευρολογικές αξιολογήσεις είναι ζωτικής σημασίας για την παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων νευρολογικών συμπτωμάτων των ασθενών, όπως η γνωστική λειτουργία, η απώλεια μνήμης και η σωματική κινητικότητα. Αυτές οι αξιολογήσεις μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό τυχόν νέων ή επιδεινούμενων νευρολογικών συμπτωμάτων και να επιτρέψουν στους επαγγελματίες υγείας να προσαρμόσουν ανάλογα το σχέδιο διαχείρισης του ασθενούς. Μια μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με COVID-19 με νευρολογικά συμπτώματα ενδέχεται να χρειάζονται μακροχρόνια νευρολογική φροντίδα, ακόμη και μετά την αρχική νοσηλεία τους.

4.5. Μελλοντικές κατευθύνσεις για την έρευνα

Όσο η πανδημία COVID-19 επηρεάζει τον κόσμο, η επιστημονική κοινότητα εργάζεται για την κατανόηση των νευρολογικών επιπτώσεων του ιού και την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης. Ενώ έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος, υπάρχουν ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα και τομείς για μελλοντική έρευνα.

Ένας τομέας μελλοντικής έρευνας είναι οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του COVID-19 στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα. Ενώ μεγάλο μέρος της προσοχής έχει επικεντρωθεί στην οξεία φάση της νόσου, υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με το ενδεχόμενο μακροπρόθεσμων νευρολογικών συνεπειών. Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν επίμονα νευρολογικά συμπτώματα μήνες μετά την αρχική μόλυνση, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, του πονοκεφάλου, της γνωστικής εξασθένησης και των διαταραχών της διάθεσης. Χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης για τον προσδιορισμό του επιπολασμού και της φύσης αυτών των συμπτωμάτων και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών.

Ένας άλλος τομέας έρευνας είναι η ανάπτυξη ακριβέστερων διαγνωστικών εργαλείων για τα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19. Ενώ τα συμπτώματα του COVID-19 είναι δυνατό να είναι αρκετά διαφορετικά, ορισμένα άτομα είναι δυνατό να παρουσιάζουν συγκεκριμένα νευρολογικά συμπτώματα που θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά της συμμετοχής του εγκεφάλου. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μεταβολή της νοητικής κατάστασης, επιληπτικές κρίσεις και εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα βελτιωμένα διαγνωστικά εργαλεία, όπως η νευροαπεικόνιση και οι βιοδείκτες, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων.

Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νευρολογικών συμπτωμάτων στο COVID-19. Ενώ έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένης της νευροφλεγμονής και της υποξίας, οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τα

νευρολογικά συμπτώματα δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών θα έχει ως αποτέλεσμα πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τα νευρολογικά συμπτώματα.

Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων στρατηγικών θεραπείας για τα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται με το COVID-19. Ενώ ορισμένες θεραπείες, όπως τα κορτικοστεροειδή και τα αντιπηκτικά, έχουν δείξει ότι υπόσχονται τη διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοσολογίας, διάρκειας και χρονισμού αυτών των θεραπειών. Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει δυνατότητα ανάπτυξης και δοκιμής νέων θεραπειών, όπως ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και θεραπείες με βλαστοκύτταρα.

Τέλος, υπάρχει ανάγκη για έρευνα σχετικά με τον αντίκτυπο του COVID-19 σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Ενώ μεγάλο μέρος της έρευνας μέχρι σήμερα έχει επικεντρωθεί σε ενήλικες ασθενείς, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το αντίκτυπο της λοίμωξης COVID-19 στα παιδιά και τις έγκυες γυναίκες. Απαιτούνται μελέτες για τον προσδιορισμό του επιπολασμού και της φύσης των νευρολογικών συμπτωμάτων σε αυτούς τους πληθυσμούς και για την ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών διαχείρισης.

4.6. Συνέπειες για την πολιτική δημόσιας υγείας

Η πανδημία COVID-19 είχε βαθύ αντίκτυπο στην παγκόσμια πολιτική δημόσιας υγείας. Καθώς η νόσος εξελισσόταν, προέκυψαν νέες πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές μακροπρόθεσμες νευρολογικές συνέπειες της μόλυνσης με COVID-19. Οι πληροφορίες αυτές έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην πολιτική δημόσιας υγείας, καθώς υποδηλώνουν ότι η νευρολογική παρακολούθηση και φροντίδα μπορεί να πρέπει να ενσωματωθεί σε ευρύτερες στρατηγικές δημόσιας υγείας.

Μια βασική συνέπεια των νευρολογικών επιπτώσεων του COVID-19 είναι ότι μπορεί να είναι απαραίτητο να επεκταθούν τα πρωτόκολλα ελέγχου και

διαλογής ώστε να περιλαμβάνουν νευρολογική αξιολόγηση. Για παράδειγμα, η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας συνέστησε να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς με COVID-19 σε νευρολογική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της επανεξέτασης του ιατρικού ιστορικού και της φυσικής εξέτασης (Ellul et al., 2020). Αυτό μπορεί να βοηθήσει στον έγκαιρο εντοπισμό των νευρολογικών συμπτωμάτων και στην παροχή στους ασθενείς της κατάλληλης θεραπείας και αποκατάστασης.

Μια άλλη επίπτωση των νευρολογικών επιπτώσεων του COVID-19 είναι ότι μπορεί να είναι απαραίτητη η επέκταση των υποδομών υγειονομικής περίθαλψης ώστε να περιλαμβάνουν εξειδικευμένη νευρολογική περίθαλψη. Καθώς περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν νευρολογικά συμπτώματα και απαιτούν μακροχρόνια διαχείριση, ενδέχεται να υπάρξει αυξημένη ζήτηση για νευρολογικούς ειδικούς, εγκαταστάσεις αποκατάστασης και άλλες υποστηρικτικές υπηρεσίες. Οι ευθύνοντες για τη δημόσια υγεία θα πρέπει να εξετάσουν τον τρόπο κατανομής των πόρων ώστε να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα λαμβάνουν την κατάλληλη φροντίδα.

Επιπλέον, οι νευρολογικές επιπτώσεις του COVID-19 υπογραμμίζουν την ανάγκη για μια ολοκληρωμένη προσέγγιση της δημόσιας υγείας. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει όχι μόνο τα παραδοσιακά μέτρα δημόσιας υγείας, όπως ο εμβολιασμός και η κοινωνική αποστασιοποίηση, αλλά και προσπάθειες για την αντιμετώπιση των υποκείμενων κοινωνικών παραγόντων της υγείας που συμβάλλουν στα κακά αποτελέσματα της υγείας. Για παράδειγμα, έρευνες έχουν δείξει ότι τα άτομα από περιθωριοποιημένες κοινότητες έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν σοβαρή ασθένεια COVID-19 και νευρολογικά συμπτώματα (Ogedegbe et al., 2020). Η αντιμετώπιση αυτών των υποκείμενων κοινωνικών καθοριστικών παραγόντων της υγείας, όπως η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και οι οικονομικές ευκαιρίες, είναι μεγάλης σημασίας όσον αφορά στη βελτίωση των συνολικών αποτελεσμάτων της υγείας και τη μείωση των επιπτώσεων του COVID-19.

Οι νευρολογικές επιπτώσεις του COVID-19 υπογραμμίζουν επίσης τη σημασία της συνεχούς επένδυσης στην έρευνα και την ανάπτυξη. Καθώς η

πανδημία εξελίσσεται, οι ερευνητές έχουν κάνει σημαντικά βήματα στην κατανόηση των νευρολογικών επιπτώσεων του COVID-19, παρόλαυτα είναι σημαντικό να συνεχιστεί αυτή η γνώση γιατί η πανδημία δεν έχει ακόμα τελειώσει και έχει ακόμα πολλά να μας διδάξει. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου για νευρολογικά συμπτώματα, για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών και στρατηγικών αποκατάστασης και για την καλύτερη κατανόηση των μακροπρόθεσμων συνεπειών της λοίμωξης από το COVID-19.

Οι νευρολογικές επιπτώσεις του COVID-19 υπογραμμίζουν τη σημασία της συνεργασίας και του συντονισμού μεταξύ των διαφόρων τομέων της δημόσιας υγείας. Η πανδημία ανέδειξε την ανάγκη για μια διεπιστημονική προσέγγιση, που ενσωματώνει τεχνογνωσία από πολλούς τομείς, όπως οι μολυσματικές ασθένειες, η νευρολογία και η δημόσια υγεία. Οι ευθύνοντες για τη δημόσια υγεία πρέπει να συνεχίσουν να συνεργάζονται για την ανάπτυξη στρατηγικών που θα έχουν αποτέλεσμα, με στόχο τη διαχείριση των νευρολογικών συνεπειών του COVID-19 και τον μετριασμό των συνολικών επιπτώσεων στην υγεία του πληθυσμού.

Συνολικά, οι νευρολογικές επιπτώσεις του COVID-19 έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην πολιτική δημόσιας υγείας. Επισημαίνουν την ανάγκη για διευρυμένες δοκιμές και πρωτόκολλα διαλογής, εξειδικευμένη νευρολογική περίθαλψη, ολοκληρωμένη προσέγγιση της δημόσιας υγείας, συνεχείς επενδύσεις στην έρευνα και την ανάπτυξη και συνεργασία μεταξύ των διαφόρων τομέων της δημόσιας υγείας. Με την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων, οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής για τη δημόσια υγεία μπορούν να συμβάλουν στον μετριασμό των επιπτώσεων του COVID-19 και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της υγείας παγκοσμίως.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η πανδημία COVID-19 είχε σημαντικό αντίκτυπο στη νευρολογική υγεία των μολυσμένων ατόμων. Ο ιός μπορεί να προκαλέσει ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών συμπτωμάτων, όπως πονοκεφάλους, ζάλη, εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλικό επεισόδιο, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε μακροχρόνιες αναπηρίες ή ακόμη και στο θάνατο. Οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τις νευρολογικές επιδράσεις του COVID-19 είναι ακόμη ασαφείς, αλλά πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο τόσο η άμεση ιική εισβολή όσο και η ανοσολογική απόκριση στον ιό.

Η αποτελεσματική διάγνωση και η διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 είναι πολύ μεγάλης σημασίας για να προληφθούν περαιτέρω επιπλοκές της υγείας τους. Η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη θεραπεία μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη μακροχρόνιων βλαβών στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές νευρολογικές επιπλοκές του COVID-19 και να είναι προετοιμασμένοι να αναγνωρίζουν και να διαχειρίζονται τα συμπτώματα αυτά αμέσως.

Όσον αφορά τη διάγνωση, η κλινική αξιολόγηση, η νευροαπεικόνιση και οι εργαστηριακές εξετάσεις αποτελούν βασικά εργαλεία για τον εντοπισμό νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19. Αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας να κατανοήσουν τους υποκείμενους μηχανισμούς της νευρολογικής βλάβης και να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία.

Η διαχείριση των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19 εξαρτάται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τους υποκείμενους μηχανισμούς. Σε ήπιες περιπτώσεις, η υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης του πόνου και της ανακούφισης των συμπτωμάτων, είναι συχνά επαρκής. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητες πιο επιθετικές παρεμβάσεις, όπως αντιική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Η αποκατάσταση και η μακροχρόνια φροντίδα

παρακολούθησης αποτελούν επίσης κρίσιμα στοιχεία της διαχείρισης των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με COVID-19.

Η έρευνα στο μέλλον είναι κρίσιμη για την πλήρη κατανόηση των νευρολογικών επιπτώσεων του COVID-19 και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για τις νευρολογικές επιπλοκές του ιού. Η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στον εντοπισμό των συγκεκριμένων μηχανισμών που διέπουν τα νευρολογικά συμπτώματα στους ασθενείς με COVID-19, στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και στη βελτίωση των στρατηγικών αποκατάστασης για ασθενείς με μακροχρόνιες νευρολογικές συνέπειες.

Η πανδημία COVID-19 ανέδειξε επίσης τη σημασία των πολιτικών δημόσιας υγείας για την πρόληψη και τη διαχείριση των μολυσματικών ασθενειών. Η αποτελεσματική επικοινωνία και ο συντονισμός μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, των ερευνητών και των φορέων χάραξης πολιτικής είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση των νευρολογικών επιπτώσεων της πανδημίας. Αυτό περιλαμβάνει τη διασφάλιση της πρόσβασης στην κατάλληλη ιατρική περίθαλψη, την ανάπτυξη πολιτικών δημόσιας υγείας για την πρόληψη της εξάπλωσης του ιού και την υποστήριξη της έρευνας για την καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων του ιού στη νευρολογική υγεία.

Οι νευρολογικές επιπτώσεις του COVID-19 αποτελούν σημαντική ανησυχία και οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης οφείλουν να παραμείνουν σε επαγρύπνηση για την αναγνώριση και τη διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων σε μολυσμένα άτομα. Η μελλοντική έρευνα και η συνεργασία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, των ερευνητών και των φορέων χάραξης πολιτικής είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση των νευρολογικών επιπτώσεων της πανδημίας και την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για την πρόληψη και τη διαχείριση των μολυσματικών νόσων στο μέλλον.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. *Int J Surg* 2020; 78: 185–193. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med* 2021; 27: 28–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ* 2020; 371: m4938. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Zhang X, Wang F, Shen Y, et al. Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2127403. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 2621. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* 2021; 53: 737–754. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: n136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster – Long-Haul Covid. *N Engl J Med* 2021; 385: 577–579. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology* 2020; 95: 559–560. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 6: 100122. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Davido B, Seang S, Tubiana R, et al. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1448–1449. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Oh ES, Vannorsdall TD, Parker AM. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and subjective memory problems. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2119335. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Rossman H, Shilo S, Meir T, et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med* 2021; 27: 1055–1061. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nat Med* 2021; 27: 1370–1378. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Post-COVID conditions: information for healthcare providers, 2021, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
18. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021, 2021, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf?sfvrsn=1ebb697c_5 [[Google Scholar](#)]

19. National Institute for Health Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, 2020, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [PubMed]
20. World Health Organization (WHO). Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak, 2020, <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
21. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 44. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1–14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1–18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021; 28: 3517–3529. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17: 737–759. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. National Institutes of Health (NIH). NIH launches new initiative to study 'Long COVID', 2021, <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid>
27. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using

electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416–427. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Chen Q, Allot A, Lu Z. LitCovid: an open database of COVID-19 literature. *Nucleic Acids Res* 2021; 49: D1534–D1540. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Baig AM. Counting the neurological cost of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2021; 1–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the energy consortium. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2112131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Van Herck M, Goërtz YMJ, Houben-Wilke S, et al. Severe fatigue in Long COVID: web-based quantitative follow-up study in members of online long COVID support groups. *J Med Internet Res* 2021; 23: e30274. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e210830. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med* 2021; 290: 451–461. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021; 76: 396–398. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Jarrahi A, Ahluwalia M, Khodadadi H, et al. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation* 2020; 17: 286. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol Sci* 2021; 42: 4903–4907. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol* 2021; 28: e6–e8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Karofylakis E, et al. Hypothyroidism is associated with prolonged COVID-19-induced anosmia: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 911–912. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: an integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol* 2020; 146: 111769. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Bulfamante G, Bocci T, Falleni M, et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung. *J Neurol* 2021; 268: 4486–4491. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018–1027. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020; 181: 894–904.e899. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19: 919–929. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Pennisi M, Lanza G, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain* 2021; 144: 3576–3588. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Li Y, Fu L, Gonzales DM, et al. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol* 2004; 78: 3398–3406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature. *J Neurol Sci* 2021; 421: 117316. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 989–992. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Aschman T, Schneider J, Greuel S, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol* 2021; 78: 948–960. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, et al. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 686029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Baig AM. Deleterious outcomes in Long-Hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in chronic COVID syndrome. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 4017–4020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain. *Cell Mol Neurobiol* 2020; 42: 217–224. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Chen R, Wang K, Yu J, et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front Neurol* 2020; 11: 573095. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med* 2021; 62: 910–915. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 2823–2833. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res* 2021; 31: 365–368. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Rep* 2021; 3: 573–580. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Tenney JR, Rozhkov L, Horn P, et al. Cerebral glucose hypometabolism is associated with mitochondrial dysfunction in patients with intractable epilepsy and cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014; 55: 1415–1422. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2135–2145. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, et al. ‘The long tail of Covid-19’ – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res* 2020; 99: 1349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Barizien N, Le Guen M, Russel S, et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021; 11: 14042. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Eshak N, Abdelnabi M, Ball S, et al. Dysautonomia: an overlooked neurological manifestation in a critically ill COVID-19 patient. *Am J Med Sci* 2020; 360: 427–429. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Aoyagi Y, Ohashi M, Funahashi R, et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration pneumonia following coronavirus disease 2019: a case report. *Dysphagia* 2020; 35: 545–548. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory Bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol* 2021; 28: 28–35. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Peluso MJ, Deitchman AN, Torres L, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Rep* 2021; 36: 109518. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

71. Townsend L, Dyer AH, Naughton A, et al. Longitudinal analysis of COVID-19 patients shows age-associated T cell changes independent of ongoing ill-health. *Front Immunol* 2021; 12: 676932. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100100. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv*, 2021, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.08.21261763v1.full>
74. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [(18)F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 1460–1466. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1916–1926. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265–1273. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021; 27: 328–337. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Li Q, Zheng X-S, Shen X-R, et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microb Infect* 2020; 9: 2571–2577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 434–435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591: 639–644. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Kanberg N, Simrén J, Edén A, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *Ebiomedicine* 2021; 70: 103512. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Yang AC, Kern F, Losada PM, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature* 2021; 595: 565–571. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–998. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 200: 106349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a

multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

87. Greenhalgh T, Knight MA, Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

88. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A, et al. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J Thorac Imaging* 2021; 36: W1–W10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Nickel CH, Bingisser R. Mimics and chameleons of COVID-19. *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20231. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

90. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, et al. Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 4350. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

91. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, et al. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *J Ass Med Microb Infect Dis Canada* 2020; 5: 223–234. [[Google Scholar](#)]

92. He J, Guo Y, Mao R, et al. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 820–830. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

93. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396: 535–544. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

94. Fill Malfertheiner S, Brandstetter S, Roth S, et al. Immune response to SARS-CoV-2 in health care workers following a COVID-19 outbreak: a prospective longitudinal study. *J Clin Virol* 2020; 130: 104575. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

95. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2027–2034. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1372–1374. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021; 372: 1413–1418. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Nehme M, Brillard O, Chappuis F, et al. Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1252–1260. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76: 399–401. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Parker AJ, Humbir A, Tiwary P, et al. Recovery after critical illness in COVID-19 ICU survivors. *Br J Anaesth* 2021; 126: e217–e219. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]