

A Covid-19-fertőzés neuropszichiátriai szövődményei

FRECSKA EDE, BALLA PETRA

NEUROPSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF COVID-19 INFECTION

A Covid-19-fertőzés vizsgálata kezdetben – amely leginkább az akut és viszonylag behatárolható időtartamú szomatikus tüneteket jelentette – a pandémia terjedése folyamán kiterjedt az elhúzódó, szövődményként értelmezhető tünetekre is. Gyűlnek az adatok a keringést, légzést, véralvadást érintő, valamint a reumatológiai, a bőrgyógyászati, a szemészeti következményekre vonatkoztatva csakúgy, mint a központi idegrendszeri elváltozások okozta akut és elhúzódó tünetekkel kapcsolatban. Eleinte szórványos esetközlések, majd populációs vizsgálatok, állatmodellek eredményei voltak olvashatók, a közlemény írásakor pedig már rendszerezést ígérő, áttekintő írások is megjelentek. A központi idegrendszerben okozott elváltozások megnyilvánulhatnak neurológiai tünetekben, megbetegedésekben, és pszichiátriai panaszokban, szindrómákban egyaránt. A tüneti skála széles, a patomechanizmust még nem térképezték fel teljesen; ebből fakadóan a terápiás próbálkozások még gyerekcipőben járnak. A neuropszichiátriai szövődmények epidemiológiai adatai egyelőre hiányosak, de gyors ütemben pontosodnak. Mértéktartó becslések szerint is több tízmillió személy érintettségét feltételezik világszerte. Az elhúzódó tünetek gyógyulásának vagy perzisztálásának megítéléséhez még nem telt el elég idő. Mindezek miatt jelenleg a legfontosabb feladat a vírussterjedés minél hatékonyabb megakadályozásán túl a vírus okozta központi idegrendszeri kórfolyamatok mind pontosabb megismerése és hatékony terápiájuk kidolgozása. Jelenlegi ismereteink szerint a neuropszichiátriai szövődmények patomechanizmusa multifaktoriális. A vírus közvetlen neuron- és gliaműködést károsító hatásán túlmenően sokkal inkább számolnunk kell az agyi keringészavar, a hiányos oxigenizáció káros következményeivel, valamint kiterjedt szisztémás, elhúzódó immunfolyamatokkal, amelyek kimutatható módon károsítják az agyszövetet, beleértve a neuron-

Initially, the studies of COVID-19 infection focused primarily on the acute and subacute somatic symptoms of limited duration, but later on with the spread of the pandemic the scope was extended to prolonged symptoms recognized as complications. Data are mounting about after-effects in circulation, respiration, coagulation, problematic outcomes in rheumatology, dermatology, ophthalmology, as well as about the acute and prolonged symptoms of the dysfunctional central nervous system. Initially, sporadic case reports, later results of population based studies and animal models were available, and the first systematic review articles were emerging during preparation of our survey. Lesions of the central nervous system may manifest themselves both in neurological symptoms and diseases or psychiatric complaints and syndromes. The scale of symptoms is broad, the pathomechanisms are not perfectly mapped thus all therapeutic approaches are in their infancy yet. Epidemiological data of neuropsychiatric complications are incomplete for the time being though they have been rapidly becoming more accurate. Conservative estimates assume tens of millions of people affected worldwide. More time is necessary to assess the persistence or improvement of the prolonged symptoms. Besides every efforts to block the spread of the virus, the utmost importance is to analyze the effects of the virus on the central nervous system and to develop effective treatment strategies. According to our current knowledge, the pathomechanism of neuropsychiatric complications is multifactorial. Beyond the direct deleterious effect of the virus on neuronal and glial functions, more important is that the serious consequences of cerebrovascular dysfunction and poor oxygenation have to be taken into consideration together with extended and prolonged systemic immunological processes, which markedly harm the brain tis-

dr. FRECSKA Ede (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/University of Debrecen, Clinical Center, Psychiatry Clinic; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond körút 22. E-mail: frecska.ede@med.unideb.hu
dr. BALLA Petra: Kátai Gábor Kórház, Karcag

Érkezett: 2021. március 23. Elfogadva: 2021. június 17.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.019>

kat, axonokat, szinapszisokat és a gliasejteket is. Az említett mechanizmusokat részletezi a cikk nem szisztematikus irodalmi áttekintés formájában, ugyanakkor kitér a terápiás lehetőségekre is.

Covid-19, endotheliopathia, neuroinflammatio, neuropszichiátria, poszt-Covid-szindróma, SARS-CoV-2

sue, notably neurons, axons, synapses and glia cells. Based on a non-systematic literature review our work details these mechanisms and addresses therapeutic options as well.

COVID-19, endotheliopathy, neuroinflammation, neuropsychiatry, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2

Két eset hívta fel a figyelmünket arra, hogy a 15 hónapja felbukkant SARS-CoV-2 központi idegrendszeri (KIR-i) tüneteivel kapcsolatos leírások nem távoli kivételes eseményekről szólnak, hanem környezetünkben zajló jelenségek. Számos – túlnyomórészt átmeneti jellegű – általános kognitív, illetve az éberségi szintet és az észlelés-feldolgozás-érzelmi választvonalakat érintő panaszokat, tünetegyütteseket fogalmaztak meg fertőzésen átesett, mentálisan addig egészséges emberek.

Első eset

A 44 éves, Covid-19-cel fertőzött beteget kezelő orvosnál anamnézisében betegség, rendszeres gyógyszeres kezelés nem szerepel. Koronavírus-infekciójának szomatikus tünetei átmenetiek és enyhék voltak, pneumonia nem alakult ki. Vírusfertőzése kezelésére nem specifikus gyógyszert, antibiotikumot, nemszteroid gyulladásgátlót (NSAID-ot), expektoránst és vitaminokat szedett. Fizikális panaszai 10 nap alatt szanálódtak. A víruspozitivitás 3. napjától jelentős feszültségfokozódást, ingerlékenységet, ruminációt, el- és átváltsi nehezítettséget észlelt és a benzodiazepin sem használt. A 9. naptól napokon át oneroid, álomszerű állapotként leírható tüneteket, elemi vizuális hallucinációkat (a kikapcsolt tévé felvillant, a szoba különböző pontjain gyertya lobbant fel), gondolkodástöredezettséget fogalmazott meg, szokatlan élményeiről logikusan, lényegre törően nem volt képes beszámolni. Naponta 12,5 mg kve-tiapin szedése mellett pszichés állapota egy héten belül javulni kezdett, majd stabilizálódott. Nyolc héttel később, a fáradékonyságot leszámítva, jól volt.

Második eset

Egy 39 éves ápolónőnél a koronavírus-fertőzés tipikus, és nem súlyos fizikális tünetei három héten át tartottak. Korábban nagyobb betegsége

nem volt, gyógyszert rendszeresen nem szedett. Megbetegedésének második hetében 4-5 napon át voltak intenzív vizuális élményei (szürkületben kisállatok vonultak egy irányban), bár a realitáskontroll mindvégig jellemezte (tehát hallucinációi a pszichózis és delírium szintjét nem érték el), intenzív szorongást élt meg. Mind szomatikus, mind pszichiátriai tüneteit tekintve maradványtünetek nélkül gyógyult, és három hónap elmúltával jól érzi magát, dolgozik. A hallucinációk miatt gyógyszert nem szedett, az aktív időszakban NSAID-ot, expektoránst és vitaminokat használt.

Az első adatok

A Covid-19-pandémia kezdetén az az elképzelés uralta a medicinát, hogy a korábbi akut légzőszervi megbetegedéseket okozó SARS-hoz és MERS-hez hasonló, azokhoz képest kisebb mortalitású koronavírusallal állunk szemben. Ennek megfelelően a figyelem eleinte a légzőszervi és szív- és érrendszeri hatásaira irányult, bár ismeretes volt, hogy a SARS- és MERS-koronavírus egyéb szerveket is megbetegített (1, 2). Gyorsan gyűltek az adatok arra vonatkozóan, hogy a Covid-19 esetében más szervrendszerek is érintettek lehetnek. Az első, idegrendszerre kiterjedő, meningoencephalitiszettel járó esetről Japánban számoltak be (3). Deliráns zavartság, dezorientáció és agitáció influenzának is lehet a velejárója, de inkább idős betegekben fordul elő és ritkább, mint Covid-19-fertőzésben (4). 2020 áprilisában látott napvilágot az a hír, miszerint a wuhani kórházak Covid-19-fertőzöttjeinek 36%-ában ködös tudatállapot, epilepsziás rohamok, ataxia, szenzoros eltérések és egyéb neurológiai tünetek voltak megfigyelhetők. Az intenzív terápiás osztályokon a Covid-19-cel kezeltéknél a delírium gyakorisága akár 84% is lehet, és a fiatalokat sem kíméli (5). Az esetek kétharmada intenzív szedásra szoruló hiperaktív delírium volt (6) és úgy tűnt, hogy a Covid-19 okozta nyugtalanság nem enyhül parenterális benzodiazepin adására,

ugyanis az így kezelt betegeknek 59%-kal nagyobb esélye volt a deliráns tudatzavar teljes spektrumának kialakulására (7). A szerzők azt is leírták, hogy a hozzátartozókkal való kontaktus protektív volt a delíriummal szemben (30%-kal csökkent a kockázata). A kórházi betegekhez képest kevésbé tűntek érintettnek az otthonukban kezelték, de teljesen nem mentesültek, mert az enyhe respiratorikus tüneteken átesettek 28–56%-ában találtak pszichés maradványtüneteket Brazíliában (8).

A Covid-19 neuropszichiátriai szövődményeinek listája folyamatosan bővül: ischaemiás stroke, agyvérzés, parkinsonizmus, fejfájás, demyelinatio, neuroinflammatio, extrém fáradtság, koncentráció- és memóriazavar, az alvás-ébrenlét ciklus felborulása, depressziós, pszichotikus és szorongásos tünetek léphetnek fel ingerlékenységgel, dühkitörésekkel. A neurológiai tünetek közül a cerebrovascularis történések állnak az élen, gyakran a légzőszervi tünetek súlyosságától függetlenül (9). Guillain-Barré-szindróma ritkábban fordult elő. A neurológiai tünetek jelentkezése tipikus a fertőzés szimptomatikus fázisának első vagy második napján (10). A cerebrovascularis történések ideje az első két hétre esik (11). Pszichiátriai szövődmények közül a hangulatzavarok (szorongás és depresszió) állnak az élen (9), és elhúzódó jellegük miatt a poszt-Covid-szindróma alá sorolhatók.

Poszt-Covid-szindróma

A Covid-19 KIR-i hatásai a lefolyás alapján két fő kategóriába sorolhatók. Akut fázisban a tünetek nagyjából megfelelnek a súlyos vírusos (és más fertőző) betegségben szenvedőknél gyakori deliráns zavartságnak, encephalitisnek, cerebrovascularis történéseknek, neuroinflammationak, perifériás idegi károsodásoknak. A második, prolongált fázis tünetei enyhébb (később részletezendő) folyamatra utalnak. Ide sorolhatók a fejfájás, a fáradtság, a paraesthesiák, a kognitív nehézségek (például a tompult tudatállapottal, memória- és koncentrációzavarral, tétovasággal járó „brain fog”), továbbá a szorongásos, depressziós és poszttraumás stressz betegségre utaló tünetek. Az utóbbiak a több szervrendszerre is kiterjedő poszt-Covid-szindróma részei a krónikus légzőszervi, cardiovascularis és reumatológiai tünetek mellett.

Bár számos remisszióba jutott esetről tudunk, nyitott kérdés, hogy mennyire tartós szövődményekkel állunk szemben. Mindenesetre, a Covid-19-fertőzésen átesettek nagy száma arra enged következtetni, hogy kiterjedt népegészségügyi

problémákra kell felkészülni. Egy vizsgálat szerint a Covid-19 miatt kórházban kezelték több mint felében a neurológiai tünetek 3 hónap elteltével is fennmaradtak (12), és egy összefoglaló közlemény feltételezése alapján a Covid-19-fertőzés krónikus KIR-i károsodást okozhat (13). Az epidemiológiai felmérések mindaddig bizonytalanok maradnak, amíg a pandémia teljes erővel zajlik, és a Covid-19 lehetséges variánsaival sem vagyunk tisztában. Az alapvető kérdésekre sincs kielégítő válaszunk, például arra, hogy mi áll a fenti komplikációk patológiai hátterében, és kik azok, akiknek kockázata fokozottabb a neuropszichiátriai tünetekre?

A Covid-19-re vonatkozó pontos epidemiológiai adatok hiányában eleinte a korábbi koronavírus-fertőzések tapasztalataiból próbáltak következtetni a KIR érintettségének prevalenciájára. Központi idegrendszeri tüneteket a SARS-fertőzések 0,04%-ában, míg a MERS-en átesettek 0,2%-ában észleltek (14). Alapul véve a fenti és jelen cikk írásakor érvényes járványügyi adatokat (közel 180 millió igazolt Covid-19-eset), arra lehetett számítani, hogy a neuropszichiátriai tünetek legalább 72 000–360 000 embert érintenének világszerte. Ám sorra jelennek meg a Covid-19-re vonatkozó retrospektív vizsgálatok, amelyek jóval nagyobb érintettségre utalnak. A *Lancet Psychiatry*-ben megjelent közlemény a kórházban és kórházon kívül kezelt Covid-19-fertőzésen átesettek egyharmadában talált neuropszichiátriai szövődményeket az infekciót követő 6 hónapos intervallumban (9). Az elhúzódó neuropszichiátriai tünetek gyakoriságának becslését nehezíti, hogy a Covid-19 utóhatásaira tünetmentes vagy enyhe akut fázison átesettek esetében is számítani kell. Az szinte bizonyos, hogy a kórházban kezelték több mint 50%-ban érintettek (13). A *JAMA* egyik cikke alapján a neuropszichiátriai incidenciája még ennél is nagyobb, csak nem világos, hogy az adatok milyen mértékben vonatkoznak poszt-Covid-os tünetekre (15). Jelen tanulmányunknak éppen ez az egyik alapproblémája: helyenként nehéz szétválasztani az akut és a poszt-Covid-fázis tüneteit, mert gyakran a közlemények sem következtetések ebben. Ráadásul a kézirat írása és lektorálása közben megjelenő új adatok függvényében menet közben többször is alapos revíziót kellett végeznünk.

Ismert olyan influenzavírus-típus (H5N1), amelyik képes áthatolni a vér-agy gáton (16), míg más típus nem (H1N1), de mégis indukálhat

A vírus okozta központi idegrendszeri kórfolyamatok mind pontosabb megismerése és hatékony terápiájuk kidolgozása fontos feladat.

1. táblázat. A COVID-19 komplex neuropszichiátriai hatásai

	Vírushatás		Pszichoszociális hatások		
	Direkt, infekatív agyi hatások	Indirekt, szisztémás agyi hatások			
Kiváltó tényezők	neuronpusztulás → neuronpusztulás	astrocytapusztulás → neuronpusztulás	fokozott immunreakció (microglia-túlaktiváció) → neuronpusztulás vagy diszfunkció	vascularis károsodás, hypoxia-ischaemia, cereb-rovascularis történések → neuronpusztulás	korlátozó intézkedések, munkahely elvesztése, jövedelemcsökkenés, magány, szociális támasz hiánya, megváltozott hétköznapi rutin, mobilitás csökkenése, halálesetek, a családi dinamika felborulása
Tüneti megjelenés	szorongás, hangulati nyomottság, alvászavar, agitáció, indulatosság, fáradékonyság, funkció-hanyatlás, koncentrációs nehézség, döntéshozatal, memóriadeficit, kognitív panaszok, „brain fog”, fejfájás, delírium, hallucináció, epilepsziás roham, ischaemiás stroke, agyvérzés, parkinsonizmus			lelki stressz, aggodás, fenyegetettség érzése, egzisztenciális szorongás, gyász, fásultság, kimerülés, csüggedés, reménytelenség, feszültség, traumatizáció	
pszichiátriai alapbetegségek relapsusa					

microglia-aktivációt (17), encephalitist és neurodegeneratív elváltozásokat okozhat (18). Kérdés, hogy mi a helyzet a Covid-19 esetében. Kétféle patomechanizmus esetén ugyanis eltérő terápiás stratégiára van szükség. Steril neuroinflammációban az antivirális kezelés hatástalan, míg a virális neuroinváziót csak fokozhatják a radikális antiinflammatorikus beavatkozások (1. táblázat).

Direkt, infekatív hatások

Már a pandémia elején többen feltételezték, hogy a vírus neurotropikus, azaz képes bejutni az idegsejtekbe. Valóban, több post mortem agymintában kimutatták a Covid-19-vírus nyomait, több mintában viszont nem. Például 18, neurológiai tüneteket mutató páciensből csak ötnek az agyából sikerült kimutatni a vírus RNS-ét alacsony koncentrációban, ellenben nyoma sem volt a vírusfehérjének (19). Ezek a szórványos eredmények nem alkalmasak a tünetek értelmezésére és egy későbbi vizsgálat nyomokban sem talált vírust annak ellenére, hogy a magas felbontóképességű, 11,7 Teslás MRI-szken microvascularis sérülésekre utalt (20). Ezzel párhuzamba állítható a Mary Fowkes által irányított patológiai munkacsoport elemzése a New York-i Icahn School of Medicine-nél, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a Covid-19-fertőzés az agyban minimális, és főként az erek környékére korlátozódik (21). Közvetlen agyi hatás következményeire hasonlóan nem utalt egy német vizsgálat, amely ugyan kimutatta a vírusproteint az elhunytak felének agytörzsében, de annak koncentrációja nem korrelált az idegrendszeri tünetek súlyosságával (22). A Covid-19-fertőzésre jellemző szaglásromlás felveti a szaglóhámokon keresztüli penetráció lehetőségét, amire vonatkozóan Meinhardt és munkatársai (2021) (23) találtak is bizonyítékokat, de más alternatív útvonalakat is feltételeztek.

A Covid-19 belépési pontjaiként szolgáló angiotenzin-2- (ACE-2-) receptorok száma viszonylag nagy a tuberculum olfactoriumban és onnan egyenes az út a hippocampus felé. A hippocampus degenerációja pedig memóriaproblémákhoz vezet és szorongásos zavarokhoz, és predisponál a poszttraumás stresszre. Az említett szerzők is elismerték, hogy a Covid-19 neurotrop affinitása nem kiemelkedő. Emellett szól, hogy agytörzsi mintáikban a vírust nem a neuronok, hanem az endothelsejtek tartalmazták, amelyek közismerten gazdagok ACE-2-receptorokban, míg az idegsejtek kevésbé (24). Megfontolandó az is, hogy a post mortem vizsgálatok a betegség utolsó pillanatát tükrözik, amikor már a tüdőben is csökkent a vírusterhelés, és ez alól talán az agy sem kivétel. Ezt a feltételezést viszont cáfolni látszik Kumari és munkatársai (2021) (25) vizsgálata. Egereket intranasalisán fertőztek Covid-19-cel, és a tüdőben a harmadik napon volt a vírusterhelés csúcsa, míg az agyban 2-3 nappal később és 1000-szer nagyobb koncentrációban. Kérdéses viszont, hogy állatmodelljük mennyire közelíti meg (esetleg túlexponálja) a humán klinikai helyzetet. Mindenesetre következtetésük elgondolkodtató: a Covid-19 nem csak a cardiorespiratoricus rendszer megbetegedését okozza, ráadásul az agy az a szerv, ahol egy vírus jobban, hosszabb időre elrejtőzhet, és ahonnan akár újra felbukkanhat. A microgliasejtekhez képest az astrocyták érzékenyebbek Covid-19-penetrációra. Ezt nem az ACE-2, hanem a neuropilin-1- (NRP1) receptor közvetíti, és az astrocyták a vírust tárolhatják (8).

Indirekt, szisztémás hatások

A neuropszichiátriai tünetek patomechanizmusát a direkt vírushatáson, azaz a vírus cerebralis jelenlétén túlmenően számos egyéb, szisztémás

változás, kórfolyamat magyarázhatja. Egyrészt a lokális immunválasz mellett a szisztémás immunreakció túlbujánzása, felborulása, másrészt a kóros mikrocirkulációt okozó mechanizmusok tartozhatnak ide.

Covid-19-ben szenvedő betegek hajlamosak a vérrögképződésre. A mini-stroke-ok lokális, a tüdő csökkent oxigénfelvétele pedig globális agyi hypoxiához vezet, ez pedig neuropszichiátriai tünetekben manifesztálódhat. Mikrovérzésekre is van MRI-adat, fokozott immunaktivitással közös lokalizációban (19).

Lényegesen közelebb visz a neuropatológia értelmezéséhez egy fokozott immunaktivációs háttér feltételezése az agy rezidens immunsejtjei, a microglia és astrocyták részvételével (26). A macrophag eredetű microglia a neuronhálózatok épségéért felel, neuroinflammációt közvetít. Túlaktivációja alvászavarhoz, agitációhoz, delíriumhoz, esetenként kómához vezet. Kézenfekvő feltételezés, hogy az immunsejtek megtámadhatják a vírust koncentráltan tartalmazó ACE-2-receptorban gazdag endothelsejteket és létrehozzák a nagy felbontóképességű MRI-n látható mintázatot (lásd fent *Lee* és munkatársai eredményeit) (20). Az érpályát elhagyó fibrinogén fokozza az immunreakciót. Covid-19-fertőzésben a nem ritka hirtelen haláleseteket (27) is a túlzott immunaktivációval magyarázzák: a légzőközpont területén makrofágok által mediált neuronpusztulást figyeltek meg (28). A „brain fog”-nak nevezett kognitív zavar hátterében pedig egyedi patológiát találtak: csontvelő eredetű megakariocyták akadályozzák a kérgi kapilláriskeringést (29). Hasonló jelenségre még nem volt példa a neuropatológiában. A Covid-19 több szervrendszerre kiterjedő hatásának megértéséhez alapvető a kézirat lezárása előtt megjelent tanulmány (30), amely szerint a vírus primeren vascularis károsodást okoz az ACE-2-receptorokon keresztül, és számos leírt patológiás jelenség (19, 20) ennek kaskád jellegű következménye. Amíg a vírus direkt, neuronra vagy gliasejtekre kifejtett hatásait illetően sok az ellentmondó adat, addig egyre erősödik az a konszenzus, miszerint az elsődleges hatást a vírus végeredményben az érrendszer megbetegítésével fejt ki (31).

Az is feloldhatja a cikkünkben részletezett ellentmondásokat, ha nem várjuk el a Covid-19-től a polio- vagy a rabiesvírus extrém neurotrop tulajdonságát, és egyéni érzékenységtől függően eltérő neuropatológiai folyamatokat feltételezünk a neuropszichiátriai tünetek hátterében. Összességében talán kijelenthető, hogy a Covid-19 ugyan képes fertőzni a neuronokat és gliasejteket, ám a fulmináns KIR-i tünetekért minden bizonnyal nem a közvetlen neuralis hatás a fele-

lős, és az esetek többségében az infekció/inflammatió mérlege az utóbbi irányába billen.

Terápiás lehetőségek

A poszt-Covid-szindróma kezelésében alapvető az infektológiai megközelítés az akut fázisban kialakuló tünetek esetében, a felmerülő neuropszichiátriai tünetek kezelése pedig a más akut fertőzésekben előforduló tünetek terápiájához hasonló. A poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegek kezelésében előtérbe kerül a háziorvos szerepe, a fizikális állapot, a vitális és gyulladásos paraméterek pontos rögzítése a terápia követése szempontjából. Fontos az alapos kikérdezés az akut Covid-19-fertőzés részleteit illetően, és mint mindig, ki kell térni az esetleges korábbi neuropszichiátriai anamnézisre, beleértve a szerhasználattal kapcsolatos szokásokat is. A korlátozó intézkedések alatt világszerte fokozódott az alkoholfogyasztás és szerhasználat (9, 32, 33), ami számos pszichiátriai tünettel hozható összefüggésbe. Ebből a szempontból is gyakori panasz az alvászavar, a szorongás, a koncentrációs nehézség és a memóriadeficit.

A krónikus neuropszichiátriai tünetek egy része szoros betegvezetéssel, konzultációkkal, életmódtanácsokkal javítható: az alváshigiénés és étrendi tanácsokkal, a fizikai aktivitás hangsúlyozásával a „home office” időszakában a betegek egy részénél változást, eredményt érhetünk el. Rekreációs programokon túl pszichológiai tréning, „mindfulness” vagy relaxációs technikák gyakorlása javasolható.

Poszt-Covid-szindrómás betegek egy részénél azonban farmakoterápiára is szükség van, amely első megközelítésben nem különbözik a diagnosztikus kritériumok által jól körülhatárolt, ismert kórképek-nél alkalmazottaktól. A leggyakoribb pszichés tüneteknél, mint például a depresszió (nem tünet, inkább hangulati nyomottság), szorongás és alvászavar, a szakmai előírásoknak és útmutatásoknak megfelelő antidepresszív, anxiolyticus vagy szedatohipnotikus kezelés alkalmazható. Jelen cikk kontextusában fontos, hogy egyes antidepresszívumoktól neuroregeneratív hatás is várható (34). A poszt-Covid-szindróma irodalma érinti a stimuláns hatású készítményeket (például modafinil, dextroamphetamine), amelyekkel kapcsolatban azon-

A koronavírus okozta pszichiátriai tünetek leginkább szorongásos panaszokban, hangulati nyomottságban, alvászavarokban, valamint kognitív panaszokban mutatkoznak meg.

ban nem egyértelműek az adatok. A fenti szerek cardiovascularis és neurológiai mellékhatásai, addiktív potenciálja vélhetően jelentős korlátot szab széles körű alkalmazásuknak. Covid-19-fertőzés hatására számos, korábban egészséges ember cardiovascularis és neurológiai rizikócsoportba kerül, és nem világos, hogy ez a fokozott hajlam mikor és milyen mértékben csökken.

Terápiás lehetőségeinket átgondolva, a tüneti kezelésen túlmenően, a tünetek kialakulását, a vírusfertőzés szövődményeinek megelőzését kell szem előtt tartanunk, amelyben kevésbé a neuropszichiátriai farmakonoknak, mint inkább az antivirális és antiinflammatorikus hatóanyagoknak lesz egyre bővülő szerepe. A gyulladási folyamatokat moduláló készítményekkel kapcsolatban még számos dolog tisztázandó. Ezek közé tartozik a természetes, növényi hatóanyagok használata, amivel kapcsolatban nagyobb nyitottság, szemléletváltás figyelhető meg a farmakológiában (35, 36). Ez abban is megmutatik, hogy emelkedik a növényi extraktumokat vizsgáló publikációk száma, és több gyógyszer-gyár forgalmaz ilyen hatóanyagokat (például levendula-, rózsagyökér-kivonatok). A poszt-Covid-szindróma kezelésében alkalmazható növények egy része fűszernövény, illetve táplálék-kiegészítő. Ilyen az antiinflammatorikus hatású kurkuma (*Curcuma longa*) és a sáfrány (*Crocus sativus*), amelyek hatását depresszióban is vizsgálják (37), az ashwagandha (*Withania somnifera*), amelynek szorongáscsökkentő (38) és kogníciót javító hatásáról jelentek meg közlemények. Utóbbinak az anti-neuroinflammatorikus hatásával függhet össze a neuroprotektivitása (39), amely számos más növényi hatóanyagok is jellegzetessége. Közülük kiemelkedően érdekes a kalmegh (*Andrographis paniculata*), amely a fenti tulajdonságok mellett a kurkumához hasonlóan antivirális hatású (40), és a thai kormány elrendelte humán vizsgálatait Covid-19-fertőzöttekben.

Tételesen áttekintve: a felmerülő pszichiátriai tünetek leginkább a szorongásos panaszok különböző típusában és mértékében, hangulati nyomottságban, alvászavarokban, valamint kognitív panaszokban mutatkoznak meg. A kognitív tünetek skálája széles, időtartamban és súlyosságban egyaránt. Korlátozódhatnak csak az akut fázisra és spektrumuk kiterjed az enyhe tanulási nehézséggel, koncentrációzavarral, feledékenységgel, této-vasággal járó átmeneti tünetegyüttestől a markánsabb, elhúzódóbb, funkcióhanyatlásra vezető kognitív tünetekig, idesorolva a korábban leírt „brain fog”-ot is. A pszichés állapotot hallucinációk súlyosbíthatják. A „brain fog” kedvező befolyásolására egyelőre csak off-label gyógyszeres próbálkozások lehetségesek például az agyi mikrocirkuláció javításával, a *Nauen* és munkatársai által leírt patológiából kiindulva (29). Hallucinációk felléptekor kis dózisu quetiapin, amisulprid adását lehet megkísérelni. Ezek szimptomatikus szerek, a fenti táplálék-kiegészítőktől a hivatkozott közlemények alapján több várható a neuro-nok életképességének fenntartásában. A közismert pszichostimulánsok, nootropikumok alkalmazása az agitáció és nyugtalan viselkedés kockázata miatt jószerével kerülendő, de pró és kontra sincs elegendő adat ennek megítélésére.

Összegzésül kijelenthető, gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a Covid-19-fertőzés nemcsak akut betegség, hanem gyakran sokféle tünetet, változó, hullámzó lefolyást és egyelőre tisztázatlan kimenetelt mutató krónikus folyamat is lehet. A kognitív panaszok és tünetek egyre gyakrabban kerülnek látókörrünkbe perzisztáló jellegük miatt. Emiatt a kémiai arzenálon túl a módszeres és kitartó rehabilitációnak, neuropszichológiai tréningeknek várhatóan fokozódó jelentősége lesz még az áhított „békeidőben” is. Legvégül, de nem utolsósorban, a poszt-Covid-szindróma súlyossága, életminőséget rontó hatása és gyakorisága mind kiemeli a védőoltások fontosságát.

Irodalom

1. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202:415-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
2. Raj VS, Osterhaus AD, Fouchier RA, Haagmans BL. MERS: Emergence of a novel human coronavirus. *Curr Opin Virol* 2014;5:58-62. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.01.010>
3. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
4. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020;24:176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
5. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, et al. CNS SARS-CoV-2 Consortium. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement* 2021 Jan 5. <https://doi.org/10.1002/alz.12255>
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, et al. Delirium

- and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020;24:491. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03200-1>
7. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, Orun OM, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:239-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30552-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30552-X)
 8. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Vendramini PH, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv preprint* 2021.
 9. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, 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;8:416-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
 10. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875-82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
 11. Mishra AK, Sahu KK, George AA, Sargent J, et al. Cerebrovascular events in COVID-19 patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90:333-6. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1341>
 12. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020;25:100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
 13. de Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci* 2020;43:355-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.004>
 14. Marshall M. How COVID-19 can damage the brain. *Nature* 2020;585:342-3. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02599-5>
 15. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19: A report for the GCS-Neuro-COVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2112131.
 16. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14063-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900096106>
 17. Sadasivan S, Zanin M, O'Brien K, Schultz-Cherry S, et al. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus. *PLoS One* 2015;10:e0124047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124047>
 18. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauer I, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci* 2018;38:3060-80. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018>
 19. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:989-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
 20. Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:481-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
 21. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol* 2021;1-12. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>
 22. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19:919-29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
 23. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, et al. Olfactory transnucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
 24. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9:45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
 25. Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, Stone S, et al. Neuroinvasion and encephalitis following intranasal inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 mice. *Viruses* 2021;13:132. <https://doi.org/10.3390/v13010132>
 26. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, et al. Neuropathobiology of COVID-19: The role for glia. *Front Cell Neurosci* 2020;14:592214. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.592214>
 27. Mountantonakis SE, Saleh M, Coleman K, Kuvin J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 surge. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1271-3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.021>
 28. Nath A, Smith B. Neurological issues during COVID-19: An overview. *Neurosci Lett* 2021;742:135533. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135533>
 29. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH. Assessing brain capillaries in coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol* 2021;e210225. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0225>
 30. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res* 2021;128:1323-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
 31. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19: A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
 32. Bakaloudi DR, Jeyakumar DT, Jayawardena R, Chourdakis M. The impact of COVID-19 lockdown on snacking habits, fast-food and alcohol consumption: A systematic review of the evidence. *Clin Nutr* 2021;S0261-5614(21):00212-0. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.020>
 33. Nejati N, Crocker C, Kolajova M, Morrison J, et al. Examination of the impact of COVID-19 public health quarantine measures on acute mental health care services: A retrospective observational study. *Psychiatry Res* 2021;302:113999. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113999>
 34. Kim HJ, Kim W, Kong SY. Antidepressants for neuro-regeneration: From depression to Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 2013;36:1279-90. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0238-8>
 35. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018;32:1147-62. <https://doi.org/10.1002/ptr.6055>
 36. Sarris J, Marx W, Ashton MM, Ng CH, et al. Plant-based medicines (phytochemicals) in the treatment of psychiatric disorders: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 2021;706743720979917.
 37. Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2017;207:188-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.047>
 38. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of Withania somnifera root extract efficacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Curr Clin Pharmacol* 2020. <https://doi.org/10.2174/1574884715666200413120413>
 39. Gupta M, Kaur G. Withania somnifera (L.) Dunal ameliorates neurodegeneration and cognitive impairments associated with systemic inflammation. *BMC Complement Altern Med* 2019;19:217. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2635-0>
 40. Rajagopal K, Varakumar P, Baliwada A, Byran G. Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against coronavirus (COVID-19): An in silico approach. *Futur J Pharm Sci* 2020;6:104. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00126-x>