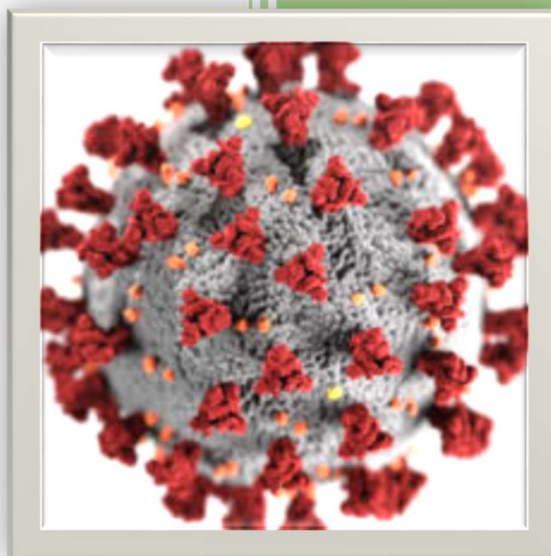


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیدهبانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سوم:

تأثیر بیماری کووید ۱۹ بر سیستم عصبی

دکتر امیر شجاعی، دکتر محمدرضا رئوفی، دکتر سیدجواد میرنجفی زاده

گروه فیزیولوژی پزشکی دانشکده علوم پزشکی

دانشگاه تربیت مدرس

mirnajaf@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می باشد.

۲۰ فروردین ۱۳۹۹

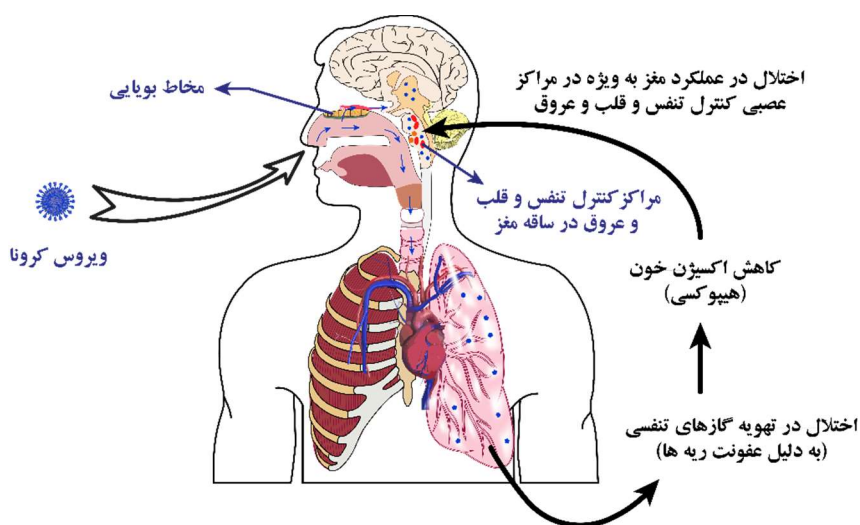
مروری بر تأثیر بیماری کووید ۱۹ بر سیستم عصبی

پیام همگانی:

بیماری کووید ۱۹، که ناشی از آلودگی انسان توسط نوعی کرونا ویروس به نام SARS-CoV-2 می‌باشد، معمولاً با علائمی نظیر تب، سرفه‌های خشک و گاهی مشکلات تنفسی شناخته می‌شود. تحقیقات اخیر نشان داده است که در بیش از ۳۰ درصد بیماران علاوه بر سیستم تنفسی، عفونت در سیستم عصبی نیز ایجاد می‌شود. ساختارهای ویژه‌ای از سیستم اعصاب مرکزی، به ویژه مغز، در مقابل عفونت‌های ویروسی محافظت می‌کنند. با این حال ویروس‌های کرونا می‌توانند از راه‌هایی که هنوز به درستی شناخته نشده‌اند، خود را به سیستم عصبی برسانند. یکی از محتمل‌ترین این راه‌ها، از طریق بینی است. در بخش فوقانی بینی لایه‌ای مخاطی وجود دارد که حاوی سلول‌های گیرنده بویایی است. این سلول‌های گیرنده مستقیماً با سلول‌های عصبی (نورون‌های) مسیر بویایی در ارتباط بوده و از این طریق پیام بویایی را به مغز می‌رسانند. اگر فردی در محیطی آلوده قرار گیرد و ویروس کرونا به دنبال استنشاق وارد بینی وی شود، این احتمال وجود دارد که ویروس از طریق مخاط بویایی خود را به سیستم اعصاب مرکزی رسانده و عفونت‌های مغزی را ایجاد کند. یکی از مهمترین نواحی مغز که به وسیله این دسته از ویروس‌ها دچار عفونت می‌شود، ناحیه‌ای در قسمت پایین مغز، به نام بصل النخاع، است. این ناحیه حاوی نورون‌هایی است که در کنترل عملکرد سیستم تنفس و قلب و عروق نقش دارند. ایجاد عفونت و در نتیجه اختلال در عملکرد این نورون‌ها می‌تواند مشکلات تنفسی بیمار مبتلا به کووید ۱۹ را تشدید کند. از طرف دیگر، در نتیجه آسیبی که ویروس‌ها به سیستم تنفسی وارد می‌کنند، کارایی این سیستم برای تبادل گازهای تنفسی کاهش یافته و به دنبال آن میزان اکسیژن خون کم می‌شود. کمبود اکسیژن خون نیز می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد مغز شود. از جمله علائم ناشی از آسیب سیستم عصبی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شامل سردرد، اختلال در هوشیاری، سرگیجه، آتاکسی، تشنج، کاهش حس‌های چشایی و بویایی، گزگز اندام‌ها و اختلالات عروق مغزی می‌باشد. اختلال در کارکرد سیستم عصبی و مغز ممکن است اثراتی دراز مدت به دنبال داشته باشد و این آثار حتی پس از بهبود نشانه‌های بیماری کووید ۱۹ در فرد بیمار دیده شود. توصیه می‌شود در هنگام شیوع بیماری کووید ۱۹ و به هنگام حضور در محیط‌های آلوده از ماسک استفاده شود تا علاوه بر حفاظت سیستم تنفسی، جلوی مهمترین مسیر ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی نیز گرفته شود. هرگونه اختلال مرتبط با کارکرد مغز در این بیماران را باید بسیار جدی تلقی کرد و مشورت‌های پزشکی لازم را در این زمینه انجام داد.

معرفی:

کروناویروس‌ها (CoV) که اولین بار در دهه ۱۹۳۰ کشف شدند، ویروس‌هایی بزرگ و حاوی RNA می‌باشند که با طول ژنوم ۲۶ تا ۳۲ هزار باز، بزرگترین اندازه ژنوم را در میان ویروس‌های شناخته شده دارا هستند. این ویروس‌های کروی شکل به طور متوسط قطری حدود ۱۰۰ نانومتر داشته و حاوی تیغه‌هایی بلند از گلیکوپروتئین‌های غشای ویروسی روی سطح خود هستند که با میکروسکوپ الکترونی به شکل تاج مشاهده می‌شوند. از اینرو به آنها کروناویروس یا ویروس تاجدار گفته می‌شود. کروناویروس‌ها معمولاً باعث بیماری‌های گوارشی و تنفسی در حیوان و انسان می‌شوند. اکثر کروناویروس‌های انسانی بیماری‌های تنفسی خفیفی را ایجاد می‌کنند. گسترش جهانی دو کروناویروس شناخته نشده اخیر با نام‌های کروناویروس سندرم تنفسی حاد (SARS-CoV) و کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS-CoV)، از مرگبار بودن کروناویروس‌های انسانی خبر داد و توجه جهانیان را به خود معطوف کرد. در حالی که MERS-CoV هنوز از جهان حذف نشده بود، یک کروناویروس به شدت بیماری‌زای دیگر به نام SARS-CoV-2 در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد. این کروناویروس جدید باعث یک پنومونی حاد به نام کووید ۱۹ (COVID-19) در چین شد و به سرعت در سراسر جهان منتشر گردید. اکثر کروناویروس‌ها ساختار ویروسی و مسیر عفونت‌زایی مشابهی دارند. بنابراین مکانیسم‌های عفونی که قبلاً برای کروناویروس‌ها یافت شده است، ممکن است در مورد SARS-CoV-2 نیز صدق کند. (۱).



ایجاد عفونت توسط ویروس‌های کرونا در بافت عصبی

شواهد زیادی نشان می‌دهد که تمایل به آلودگی سیستم عصبی یک ویژگی مشترک بین کروناویروس‌ها است (۱). شواهدی مبنی بر عفونت این سیستم به وسیله ویروس SARS-CoV وجود دارد (۲). بنابراین بررسی این موضوع که آیا SARS-CoV-2 می‌تواند به سیستم عصبی مرکزی دسترسی پیدا کرده و با ایجاد عفونت و آسیب عصبی منجر به تشدید

دیسترس حاد تنفسی شود، بسیار مهم است. در واقع آسیب کروناویروس‌ها همیشه به سیستم تنفسی محدود نمی‌شود و ممکن است به سیستم عصبی مرکزی نیز هجوم برده و باعث ایجاد بیماری‌های نورولوژیک شوند (۱). اخیراً گزارش شده است که علاوه بر علائم تنفسی و سیستمیک، حدود ۳۶/۴ درصد از بیماران با COVID-19 علائم نورولوژیک را هم نشان می‌دهند. از جمله این علائم می‌توان به سردرد، اختلال در هوشیاری، سرگیجه، آتاکسی، تشنج، کاهش حس‌های چشایی و بویایی، گزگز اندام‌ها و اختلالات عروق مغزی اشاره کرد (۳). شدت این علائم متناسب با شدت بیماری متفاوت است. به علاوه، گزارش‌های کالبدشکافی نشانه‌هایی از ادم و تخریب نسبی بافت مغز را در این بیماران نشان داده است. در حال حاضر با توجه به شیوع پاندمیک این ویروس، ضروری به نظر می‌رسد که کلینیسین‌ها در مورد اثرات این ویروس روی سیستم عصبی و سهم احتمالی آسیب بافت‌های عصبی در شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از کووید ۱۹ آگاهی پیدا کنند (۴).

نحوه ورود ویروس به بافت عصبی

یک سؤال مهم این است که ویروس چگونه وارد سیستم اعصاب مرکزی می‌شود؟ راه‌های مختلفی برای ورود ویروس به داخل بافت مغز پیشنهاد شده است. به عنوان مهمترین و محتمل‌ترین این راه‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

الف) گیرنده ACE2 ویروس SARS-CoV2 برای ورود به داخل سلول از گیرنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ که با نام ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2) شناخته می‌شود، استفاده می‌کند. گزارش شده است که در بافت مغز این گیرنده بر روی سلول‌های گلیال و نورون‌ها بیان می‌شود. همین امر، این سلول‌ها را به یک هدف بالقوه برای ویروس کووید ۱۹ تبدیل می‌کند (۵). گیرنده ACE2 در مغز به طور اختصاصی در ساقه مغز و در نواحی مسئول تنظیم عملکرد قلبی عروقی بیان می‌شود (۶). البته بیان گیرنده ACE2 در بافت مغز کمتر از بافت‌های محیطی که به سرعت توسط ویروس آلوده می‌شوند، مانند بافت ریه، است. به نظر می‌رسد که وجود گیرنده ACE2 به تنهایی برای این که سلول‌های عصبی دچار عفونت ناشی از ویروس SARS-CoV2 شوند، کافی نباشد.

ب) مسیر بویایی: مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از موش‌های تراریخته، که فاقد گیرنده ACE2 بودند، نشان داده است که ویروس‌های کرونا وقتی به صورت داخل بینی به حیوان داده شوند، احتمالاً می‌توانند از طریق اعصاب بویایی وارد مغز شده و پس از آن به سرعت در نواحی خاصی از مغز به ویژه در ساقه مغز منتشر شوند (۷). سازماندهی آناتومیک ویژه عصب بویایی و پیاز بویایی در حفره بینی و پیشانی مسیری را بین اپیتلیوم بویایی و سیستم اعصاب مرکزی ایجاد می‌کند که از طریق آن ویروس می‌تواند وارد ساقه مغز شود (۴، ۶، ۸). وجود ویروس در ساقه مغز می‌تواند باعث آسیب نورون‌های مربوط به تنظیم تنفس و فعالیت قلبی-عروقی شده و بنابراین سبب آسیب عملکرد تهویه‌ای ریه‌ها شود. مشاهدات بالینی مبنی بر از بین رفتن حس بویایی (Anosmia) در مراحل اولیه ابتلا به ویروس، حمایت‌کننده این فرضیه است که مسیر بینی می‌تواند در ورود ویروس به بافت‌ها از جمله مغز نقش داشته باشد (۶).

ج) مسیر سیناپسی اعصاب محیطی: شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهد کروناویروس‌ها ممکن است در ابتدا به پایانه‌های عصبی محیطی حمله کرده و از طریق ارتباط سیناپسی به سیستم عصبی مرکزی دسترسی پیدا کنند. این

نوع انتقال برای بعضی از کروناویروس‌ها و ویروس آنفلوآنزای مرغی به خوبی ثابت شده است (۹)، با این حال شواهد محکمی برای انتقال نوع SARS-COV-2 از این مسیر به دست نیامده است.

د) مسیر خونی یا لنفی: هرچند شواهد اندکی وجود دارد که ویروس‌های کرونا، به ویژه نوع SARS-COV-2، از طریق گردش خون به سیستم عصبی حمله می‌کنند (۴)؛ اما احتمال انتقال ویروس از طریق مسیر خونی یا لنفی بسیار کم به نظر می‌رسد، به ویژه در مراحل اولیه عفونت که تقریباً هیچ ذره ویروسی در سلول‌های غیر نورونی (مانند سلول‌های جدار عروق و مویرگ‌های مغزی) در بافت مغز شناسایی نشده است (۱۰). به هر حال، مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

ه) طوفان سیتوکاینی: به دنبال ایجاد عفونت ویروسی و افزایش بیش از حد سیتوکاین‌ها (گروهی از پروتئین‌های ساخته شده توسط سیستم ایمنی بدن که به عنوان پیام‌های شیمیایی عمل می‌کنند و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارند) ممکن است سد خونی-مغزی تخریب شده و مسیر ورود ویروس به داخل سیستم عصبی مرکزی فراهم شود (۳).

آسیب‌های بافت عصبی در بیماران کووید ۱۹

الف) آلودگی بافت مغز توسط SARS-COV2 باعث فعال شدن دسته‌ای از سلول‌های مغزی به نام آستروگلیاها و میکروگلیاها می‌شود. این سلول‌ها به دنبال ایجاد هر نوع عفونتی در مغز فعال می‌شوند تا از بافت مغز در مقابل آسیب حفاظت کنند. اما حضور عامل عفونی در نهایت، موجب تسریع فرآیند التهاب عصبی و اختلال شدید در هومئوستاز مغز و مرگ نورونی می‌شود. مشاهده شده است که حتی در بیمارانی که بر آسیب‌های تنفسی ناشی از کووید ۱۹ غلبه کرده‌اند، فرایندهای التهاب عصبی موجب آسیب عملکرد مغز و منجر به شروع و گسترش اختلالات شناختی همراه با تغییرات رفتاری شده است. هذیان و نقایص شناختی و ناهنجاری‌های رفتاری به طور واضح در شرایطی بوجود می‌آید که در آن التهاب سیستمیک همراه با کمبود اکسیژن (هیپوکسی) طولانی مدت موجب ایجاد التهاب ماندگار و کنترل نشده در بافت عصبی گردد. التهاب عصبی به نوبه خود مسئول آسیب به هیپوکمپ و نواحی قشری مربوط به عملکرد شناختی و تغییرات رفتاری می‌باشد. افراد مسنی که از پنومونی بهبود یافته‌اند اغلب هذیان و نقص در توجه و حافظه نشان می‌دهند که این نشانه‌ها برای مدت نسبتاً طولانی باقی مانده و نیاز به درمان دارند (۶).

ب) زمانی که ویروس در بافت ریه تکثیر می‌شود باعث التهاب بین بافتی و حبابچه‌ای و بروز ادم می‌شود. این عوامل منجر به اختلال در تبادلات گازهای تنفسی در حبابچه‌ها شده و در نتیجه هیپوکسی در همه جای بدن از جمله در سیستم عصبی ایجاد می‌شود. کمبود اکسیژن، متابولیسم بی‌هوازی در میتوکندری سلول‌های مغزی را بالا می‌برد که خود منجر به تجمع اسید شده و به دنبال آن می‌تواند باعث گشادی عروق مغزی، تورم سلول‌های مغزی، ادم بین بافتی، انسداد جریان خون مغزی و حتی ایجاد سردرد به علت احتقان و ایسکمی شود. اگر هیپوکسی ادامه یابد، ادم مغزی و اختلال گردش خون مغز به سرعت بدتر می‌شود. با افزایش فشار داخل مغزی، عملکرد مغز به تدریج تغییر پیدا می‌کند که باعث بروز گیجی شده و حتی می‌تواند فرد را به کما ببرد. به علاوه در بیمارانی که در آن‌ها خطر بیماری‌های عروق مغزی زیاد

باشد، هیپوکسی ممکن است باعث بروز بیماری‌هایی در ارتباط با این عروق مانند سکته ایسکمی حاد شود. بنابراین، هیپوکسی شدید بیماران با COVID-19 می‌تواند باعث آسیب سیستم عصبی شود (۴).

ج) در حالت طبیعی، وجود سدخونی-مغزی و نفوذپذیری کم عروق خونی آن باعث حفاظت بافت مغز در مقابل عوامل خارجی می‌شود و سدی مؤثر در برابر تهاجم ویروس ایجاد می‌کند. اما در مقابل اگر ویروس از هر طریقی به درون سیستم اعصاب مرکزی راه یابد، برداشت و حذف آن بسیار سخت خواهد بود. بنابراین، عفونت احتمالی سیستم عصبی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ممکن است حتی پس از بهبود بیمار، تا مدت‌ها باقی بماند و اثراتی طولانی مدت‌تر از آنچه تصور می‌شود، بر جای بگذارد (۴).

نتیجه‌گیری و پیام‌های مدیریتی

آگاهی در مورد تأثیر بیماری کووید ۱۹ بر سیستم عصبی و شناخت راه‌های احتمالی ورود SARS-CoV-2 به سیستم عصبی مرکزی برای پیشگیری و درمان بیماری اهمیت زیادی دارد. یکی از مهمترین نواحی مغزی درگیر در این عفونت، ساقه مغز است. این موضوع به ویژه از این جنبه مهم است که ساقه مغز کنترل سیستم تنفسی و قلبی-عروقی را به عهده دارد. بنابراین، گسترش نارسایی تنفسی و مرگ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ممکن است به دلیل نقص عملکرد مراکز قلبی-تنفسی در ساقه مغز باشد. با توجه به این که محتمل‌ترین مسیر ورود ویروس به سیستم عصبی از طریق اپیتلیوم بینی است، استفاده از ماسک قطعا برای محافظت در برابر ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی اقدام مؤثری خواهد بود. از طرف دیگر، با در نظر گرفتن پتانسیل تهاجمی بالای ویروس SARS-CoV2، باید در کنار تحقیق برای دستیابی به داروهای مؤثر در درمان این بیماری، برای یافتن داروهای ضد ویروسی مؤثری که بتوانند از سد خونی-مغزی عبور کنند نیز تلاش شود. ارزیابی اثرات طولانی مدت بیماری کووید ۱۹ بر فعالیت‌های سیستم عصبی و به ویژه رفتارهای شناختی از نیازهای مهم تحقیقاتی در آینده خواهد بود. بر این اساس توصیه می‌شود آموزش به پزشکان و متخصصینی که در ارتباط با درمان بیماران کرونایی هستند برای شناخت علائم مغزی بیماری و مشخص نمودن پروتکل‌های درمانی و نگهدارنده برای مقابله با تظاهرات مغزی ابتلا به ویروس کرونا در شدت‌های خفیف، متوسط و شدید مورد توجه قرار گیرد.

منابع

- 1- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020 (Feb 27) 1-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- 2- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*. 2004 (10) 342-344. doi: 10.3201/eid1002.030638
- 3- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Hu Y, Li Y. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020 (Feb 24) <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544840>

- 4- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior and Immunity*. 2020 (Mar 30) <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- 5- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020 (11) 995-998. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
- 6- Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*. 2020 (Mar 29). <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
- 7- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*. 2008 (82) 7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
- 8- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ, Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses* 2019 (12) 14. doi: 10.3390/v12010014
- 9- Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, Umemura T. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza a virus in mice. *Veterinary Pathology* 2004 Mar;41(2):101-107. <https://doi.org/10.1354/vp.41-2-101>
- 10- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology* 2004 Jun;203(2):622-630. DOI: 10.1002/path.1560.

با سپاس از همکاری آقای محمود رضایی و خانمها فاطمه بختیارزاده، شادی چوپانکاره، پریسا زارعی و مهسا احمدی

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس