

A POSZT-COVID-TÜNETEK ÚJ, NEUROTOXIKOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSE

NEW NEUROTOXICOLOGICAL EVIDENCES OF POST COVID SYNDROME

Tompa Anna

Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet, Budapest
tompa.anna@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Egyre több klinikai és epidemiológiai adat vált ismertté a 2019-ben kialakult SARS-Covid-járvány okozta pandémia során, amelyek arra figyelmeztetnek, hogy a betegséget elszenvedett egyéneknél az akut járványhullámokat követően hónapokig fennálló neurológiai és pszichológiai tünetek alakulhatnak ki az ún. long-Covid- vagy poszt-Covid-szindróma (PCS) kapcsán, függetlenül attól, hogy milyen súlyos volt a betegség, illetve voltak-e oltva, vagy sem. Úgy tűnik, hogy ezek a tünetek főleg idős embereken alakulnak ki, akik már korábban valamilyen agyi károsodást szenvedtek el. Ezek a neurológiai tünetek a PCS-esetek kb. 15–20%-át érintik. A legjellemzőbb tünetek közül a szag- és ízvesztés, az izomfájdalmak, krónikus fáradtság, levertség, depresszió, fejfájás, izom- és ízületi fájdalmak mind összefüggenek a vírus okozta érkárosodásokkal, a hipoxiával, amely agyvérzést vagy hipoxiás sztrókot idézhet elő a súlyos esetek 6%-ában. Mindezek a tünetek az érkárosodások és az idegrendszert ért citokinek okozta oxidatív stresszel magyarázhatók. Elegendő bizonyítékot találtak arra nézve, hogy az agyszövet felismeri a citokineket a sejt felszínén levő receptorok révén, így nem szükséges a vírus közvetlen jelenléte ahhoz, hogy sejtkárosodás és „betegségtudat” alakuljon ki. Továbbá a mikrovaszkuláris trombózisok miatt kialakult hipoxia beindítja az autofágiát és az apoptózist, fokozva a központi idegrendszer sejtjeinek citokintermelését. Függetlenül attól, hogy direkt vagy indirekt mechanizmusok játszanak-e szerepet az agyi léziók kialakulásában, a jövőben az érintettek között valószínűleg emelkedni fog a demencia, a Parkinson-kór és az Alzheimer-kór incidenciája, ami magával hozza a krónikus betegek ápolására és gyógyítására fordítható költség emelkedését, mind az egészségügy, mind az érintett családok körében.

ABSTRACT

Since 2019, an increasing number of clinical and epidemiological reports have indicated that SARS-COVID infection can cause different neurological and psychological manifestations in the acute and long-COVID or post-COVID syndromes (PCS), regardless the severity of infection and type of vaccination. These symptoms appeared most commonly among the elderly, who had suffered brain damage back in their lives. In the PCS instances it is estimated that about 15–20% of all people ever infected by the virus may develop some neurological symptoms during their acute or post-COVID period. The most characteristic symptoms are: anosmia, ageusia, myalgia, chronic fatigue, malaise, numbness, encephalopathy, and in the acute phase of more severe

cases stroke may be present in 6% of patients, due to varying arterial and venous mechanisms caused by cytokines and oxidative stress. There are sufficient evidences in the scientific literature to prove that brain cells recognize cytokines as molecular signals of 'sickness behavior', explaining depression caused by COVID-19. Moreover, the microvascular thrombosis and hypoxia may cause irreversible damages in the brain tissue with stimulation of autophagy and apoptosis by upregulating of pro-inflammatory cytokines. Regardless the direct invasion of SARS viruses these indirect consequences may explain the neurological symptoms and forecast the increase of different neurological diseases, like dementia, Parkinson's and Alzheimer's diseases in the future. Health care system and related families will face a huge increase in their expenses in order to treat these patients in the future.

Kulcsszavak: Covid19, poszt-Covid-szindróma (PCS), neurotoxikológia, hipoxia, citokinek, autofágia, agyi károsodások

Keywords: COVID-19, post-Covid syndrome (PCS), neurotoxicology, hypoxia, cytokines, autophagy, brain damages

BEVEZETÉS

Három éve az egész világot megrázta a vuhani eredetű Covid19-vírus okozta pandémia kitörése. A közegészségtan és a járványügy egészen új megvilágításba került, hiszen a fejlett ipari országokban élők milliói kerültek egyik napról a másikra karanténba, felidézve az 1919-es spanyolnátha vagy a középkori pestis- és feketehimlő-járványok hangulatát. A vakcina megjelenéséig nem volt hatékony eszköz a járvány megfékezésére, csupán az izoláció, a maszkviselés és a klasszikus higiénés szabályok betartása. A betegek 10%-a, főleg a fokozott kockázatú idősek és társbetegségekben szenvedők, belehaltak a fertőzésbe, ennek minden rémisztő következményével. A tüdőgyulladás mellett a vírus az akut szakaszban is megtámadhatja a többi életfontosságú szervet, így a szívet, a vesét, a májat és az idegrendszert is (Gupta et al., 2020), aminek késői szövődménye lehet a poszt-Covid-szindróma (PCS), amelynek tünetei egyéni mintázatot mutatnak. A járvány során egyre több ál- és valós információ látott napvilágot, ami az internet segítségével széles rétegeket mozgatott meg, és hamarosan a lakosság felvilágosultsága elérte az optimális szintet, de az oltás elfogadása mégsem javult: a lakosság 25–30% még mindig oltatlan.

Ezen információhalmaz közepette a szakemberek újabb és újabb mutáns variánsok megjelenése miatt aggódtak, és ekkor jelentkezett egy új következmény, az elhúzódó vagy long-Covid-, más néven a poszt-Covid-szindróma (PCS), ami a gyermekeknél a sokszervi gyulladást, a felnőtteknél pedig krónikus levertséget,

fáradtságot, alvászavart okozott. A PCS definícióját a WHO 2021-ben a *Delphi Konszenzus* alapján határozta meg (Soriano et al., 2021). Ennek lényege, hogy minden olyan pszichiátriai és neurológiai tünetet, amit egyéb más, jól ismert betegséggel magyarázni nem lehet, azt poszt-Covid-tünetnek kell tekinteni. Ez nem tűnik túl tudományosnak, de egyelőre nem áll rendelkezésre elég adat annak tisztázására, hogy ezeknek a tüneteknek a specifikumát meghatározzák, mivel az esetek többsége egyénileg igen változatos mintázatot mutat (Diaz et al., 2021). Ebben a bizonytalan helyzetben én azt a kérdést tenném fel, hogy ezek a PCS-tünetek mennyiben határozhatók meg a korábban elszenvedett vírusfertőzés idegrendszerre gyakorolt hatásaival? Ebben a cikkben a PCS-tüneteket elsősorban neurotoxikológiai szempontból tekintem át a jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján.

MIT NEVEZÜNK NEUROTOXICITÁSNAK?

Minden olyan ártalom, amely közvetlenül vagy közvetve az idegsejtek vagy az idegszövet állományát, beleértve a központi és a perifériás idegrendszer egészét, érinti, neurotoxikusnak tekinthető. Ez lehet kémiai, fizikai vagy biológiai ártalom, ez utóbbiba beleértendő az életkorból, a genetikai adottságokból és a környezeti ártalmakból vagy élő kórokozókból származó idegrendszert károsító hatások is (Tompá, 2020).

Az idegrendszer a leginkább oxigénfüggő szervünk, így a bármely okból kialakuló hipoxia, oxigénhiányos állapot, elsősorban az idegsejtek károsodásához vezet. A neuronok apoptózist vagy nekrozist követő megújuló képessége limitált, és többnyire az életkorhoz kötött. Az a korábbi dogma, miszerint az idegsejtek egyáltalán nem tudnak megújulni, az utóbbi ötven évben megdőlt, hiszen az őssejtekből van egy nagyon lassú megújulási készség, de ez elenyésző a többi szerv, így a máj, vese vagy a tüdő regenerációjához képest. Mi lehet ennek a következménye? Úgy tűnik, hogy bármilyen eredetű neurotoxicitás következtében az idegsejtek egyénileg változó mértékben pusztulnak el, és az agyállomány átalakul, ami megteremti az esélyt a krónikus mentális betegségek kialakulásához. A vírusfertőzéseket követő neurológiai tünetek lehetnek direkt, a vírus-invázióval összefüggő hatások, de indirekt módon, a vírus jelenléte nélkül is kialakulhatnak.

A depresszió mint korunk népbetegsége a fejlett világ lakosainak 10–15%-át érinti az életük során. Az EU-ban a kezelt depressziósok száma kb. 5%, nálunk ez 7,1%. A világon összesen kb. 280 millió ember szenved különböző fokú depressziótól (Institute of Health Metrics and Evaluation [GHDX], 2019). Ennek magyarázatát többnyire genetikai, életmódbeli, szociális, gazdasági és egyéb, nem kézzelfogható okokkal magyarázták. Mi van akkor, ha ez az állapot vala-

milyen akut betegség maradványaként jelenik meg? Kevés epidemiológiai adat ismert azzal kapcsolatban, hogy a depressziót valamilyen vírusbetegség okozhatja. A PCS tüneteinek tanulmányozása során viszont egyre biztosabbá válik az a tény, hogy az akut betegség során kialakult idegrendszer-károsodás késői következménye lehet a PCS-ben megjelenő depresszió (Centers for Disease Prevention and Control, 2022).

A CITOKINEK ÉS A KEMOKINEK SZEREPE A NEUROTOXICITÁSBAN

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az agy szöveteit alkotó idegsejtek és gliasejtek felszínén megtalálhatók az interleukin-1 β -receptorok (Katsuura et al., 1988). Az agy a citokineken keresztül értesül arról, hogy a szervezetet valamilyen kórokozó támadta meg, így a betegséggel kapcsolatos tudati reakciók ezeknek a molekuláknak köszönhetőek (Konsman et al., 2002; Dantzer et al., 2008). A tünetek egyénekenként változatos formában jelenhetnek meg, de többnyire általános levertség, hidegrázás, fejfájás, láz, esetleg vírusfertőzések kapcsán bőr-, izom- és ízületi fájdalmak jelentkezhettek (Hodinka, 2022). Idős egyének, akiknél az adaptív immunválasz gyengülése mellett az idegrendszeri károsodások is gyakoriak, melyek a citokinreceptorok érzékenységeinek csökkenésével járnak, ritkábban lesznek lázasak, illetve a lázas reakció alacsonyabb hőmérsékleten stabilizálódik. Ez is fokozhatja a kórokozókkal, így a Covid19-fertőzéssel szembeni fogékonyságot és a betegség súlyosabb lefolyását.

A gyulladáshoz vezető reakciók kiváltásáért felelős citokinek, így elsősorban az interleukin-1 (IL-1) és a tumornekrozis-faktor-alfa (TNF α) a fertőzést követően igen gyorsan szintetizálódnak a makrofágokban és a szervekhez lokalizált immunkompetens sejtekben. Az idegrendszer alkotóelemei rendelkeznek IL-1-receptorokkal, így nem kétséges, hogy ezek a molekulák az agyban is megjelennek (Cunningham et al., 1991). Állatkísérletekben intravénás liposaccharid-infúzióval sikerült IL-1 β -expressziót indukálni az agy makrofág és mikroglia sejtjeiben, ami megváltoztatta az állatok viselkedését, nevezetesen étvágytalanságot, lázat, anorexiát és fokozott fájdalomérzést váltott ki (Cunningham et al., 1992). Mindezek a korábbi vizsgálati eredmények azt igazolják, hogy amennyiben a szervezetben bárhol gyulladáshoz vezető reakciók alakulnak ki, azok az agy működését és az általános közérzetet is befolyásolják. Így nem meglepő, hogy a betegség megélésében ezeknek a citokineknek alapvető szerepük van. A Covid19-fertőzés leghosszabban elhúzódó tünete éppen ez, nevezetesen a rossz általános közérzet, fáradtság, rossz hangulat, esetleg depresszió az arra érzékeny egyéneknél. Ha közelebbről megvizsgáljuk azokat az idegrendszeri betegségeket, amelyek a klinikumban közismertek, azt találjuk, hogy valamennyi esetben a citokinek és kemokinek, így az IL-1 és a TNF α fokozott expressziója jelenik meg. Ilye-

nek például az Alzheimer-kór, a Down-szindróma, a Parkinson-kór, a szklerózis multiplex, az iszkémiás agykárosodás, trauma, az AIDS vagy az epilepszia (Wang et al., 2022). Ezekben a kórképekben is jellemző a neurodegeneráció, a demielinizáció, a fokozott apoptózis és a kóros fehérjék felhalmozódása is, ami az idegsejtek energetikai állapotának jelentős csökkenésével jár együtt. Különösen az agy ősi limbikus rendszere érzékeny ezekre a hatásokra, ezért az érzelmi élet is korán labilissá válhat. A citokinek kiválthatják az érpályán belül a prosztaglandin, a nitrogén-oxidok és a bradikinin aktivitását, ami testszerte fájdalmat indukál, és az erek átteresztő képességének fokozásával fenntartja a szövetekben a gyulladós folyamatokat (Vitkovic et al., 2000). A citokinszignál agyszöveten belüli terjedése még nem teljesen világos, bár az IL-1-receptorok jelenléte és az idegsejtek közötti *gap-junction*ok olyan átjutási lehetőséget biztosítanak, amelyek megteremtik az agyon belüli terjedés morfológiai alapját, és ezzel is összefügghet a koronavírus-fertőzés kapcsán megfigyelt parkinsonismus jelensége (Boura-Chanduri, 2022).

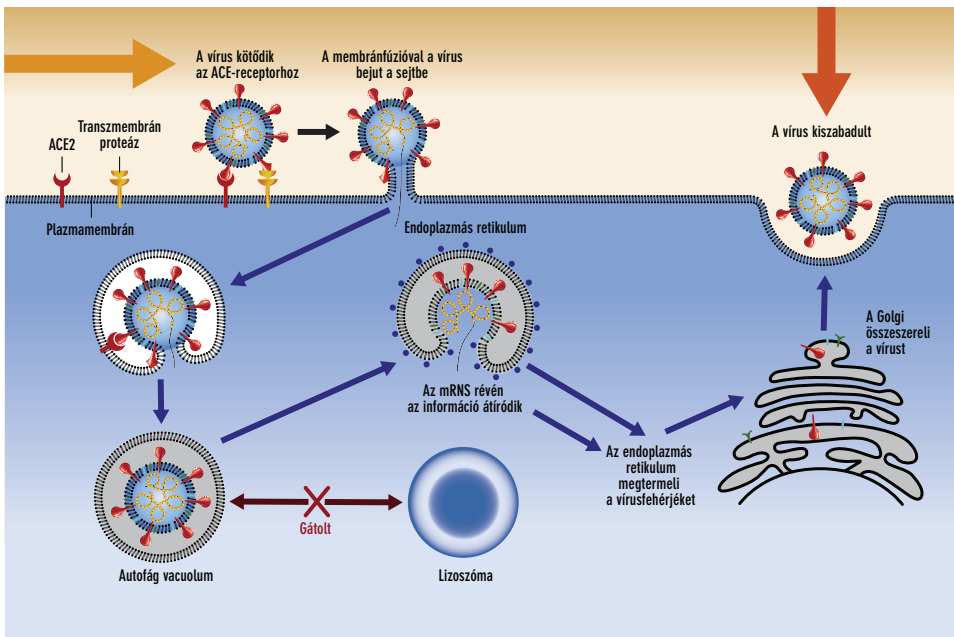
MILYEN BIOLÓGIAI FOLYAMATOK VEZETHETNEK DEPRESSZIÓHOZ?

A depresszió kialakulásának folyamatát számos életmódbeli, genetikai és környezeti tényező befolyásolja, amelynek kutatásában újabban egyre nagyobb hangsúlyt kap az elszennvedett virális vagy bakteriális fertőzések késői hatása, így nem meglepő, hogy ezek a kedélyállapottal összefüggő jelenségek a poszt-Covid kórképek egyik vezető tünetévé váltak (Evans-Lacko et al., 2018). Nem egészen világos, hogy a poszt-Covid-depresszió függ-e a betegség súlyosságától vagy a lázas állapotok elhúzódásától, ennek tisztázására további kutatások szükségesek. Az oltás megléte vagy hiánya tovább árnyalja ezt a képet (Azzolini et al., 2022). Az irodalom megegyezik abban, hogy a poszt-Covid-depresszió a krónikus fáradtság kísérőjelenségeként értelmezhető. Ennek hátterében az ideghálózatokat működtető neurotranszmitterek, főleg a GABA-rendszer működésének elégtelensége állhat. Ennek oka a vírusfertőzés hatására kialakuló citokin túlprodukciónak, ami degradálja a vérben a triptofánt, és ez alacsony szerotonin- és glutamátszinthez vezet (Dantzer, 2009). Ugyanakkor, a gyulladós jelenségeket aktiváló citokinek termelése, az agyi mikroglia sejtek felszínén elhelyezkedő NOD-like receptorfehérje (NLRP3) aktiválásával tovább fokozódik, ami elősegíti az agy neurodegeneratív átalakulását. Korai fázisban depressziót, majd később mentális zavarokat, demenciát, Parkinson- vagy Alzheimer-kórt is okozhat arra érzékeny egyéneknél (Mukandala et al., 2016). Nagyon izgalmas új kutatási területnek ígérkezik az a tény, amire a Covid-járvány hívta fel a figyelmet, hogy a neurodegeneratív folyamatok beindítása nem specifikus tényezőkre vezethető vissza. Tehát nem szükséges hozzá egy neurotróp vírus vagy baktérium, hanem bármely külső hatás

elindíthatja ezt az önmagát gerjesztő folyamatot, ami végső esetben az idegsejtek károsodását okozza. Ez a jelenség magyarázza a betegségtudatot, ami részben a kórokozó által kiváltott citokinek kemokinek és lázkeltő pirogén anyagok vérben történő felhalmozódásával, másrészt, a periférián a vágusz izgalmával magyarázható. Mindkét mechanizmusra ismertek állatkísérletes adatok, például arra, hogy pirogén hatású anyagok vagotomizált egereken például nem okoznak lázat, bár ezt emberben még nem sikerült igazolni (Bluthe et al., 1996).

A GYULLADÁS SZEREPE A NEUROTOXICITÁSBAN

Az idegrendszert ért bármilyen eredetű toxikus vagy traumatikus hatás első lépésben az idegrendszer védelmét ellátó, kötőszöveti eredetű mikroglia- és asztrocitasejtek izgalmával jár. Ezeknek a sejteknek az ingerlése a felszínükön található *toll-like* receptorok (TLR) révén valósulhat meg, melyek a dominóelv alapján át-



1. ábra. A sejtek felszínén levő angiotenzin konvertáz enzim (ACE) receptorokhoz kötődik a vírus, majd endocitózis révén bekerül a sejtbe. Itt az autófág vacuolum segítségével bejut az endoplazmás retikulumba, ahol a kiszabaduló RNS a riboszómákon elindítja a vírusfehérjék produkcóját. Ezután a Golgi-apparátusba kerülnek az alkotórészek, ahol a vírus végső összeszerelése megtörténik, és exocitózis (*budding*) révén kijut a sejtől az aktív vírus. Erre azért kerülhet sor, mert az autófág vacuolum nem tud fuzionálni a lizoszómával.

(Miller et al., 2020) (Készítette: Csányi László)

adják az ingerületet az NF κ B-mediált NOD-like receptornak. A második lépésben a patogénasszociált mintázat (PAMP) és a károsodásasszociált mintázat (DAMP) indukálja a NOD-like receptor protein-3-at, ami már az inflammaszómát képviseli. Emberben már az első lépésben is képződhet inflammaszóma (Miller et al., 2020). A receptorok elsődleges szerepe az, hogy mozgósítsák a sejt belüli autofág és lizoszomális aktivitást, ami a kórokozó elpusztítását szolgálja. Amennyiben ez a rendszer nem tud megbirkózni a behatoló ágenssel, akkor ez a jelenség elhúzódik, és egy hiperreaktív folyamat keretében inflammaszómák, azaz gyulladós konglomerátumok alakulnak ki a citoszolban, aminek következtében a sejt elpusztul (Albornoz et al., 2022). Itt jegyzem meg, hogy a vírusinvázió fokozza az autofágia jelenségét, ami a vírus RNS-e számára szabad utat enged ahhoz, hogy az endoplazmás retikulumban (ER) a riboszómához kötődjön, és letermeltesse a sejttel a vírusfehérjéket, majd átjusson a Golgi-apparátusba, ahol a vírus végső formájának összeszerelése történik. Ennek a folyamatnak a leegyszerűsített vázlatát az 1. ábra szemlélteti. Ez a folyamat normális esetben nem történhetne meg, mert az autofág vacuolumok az idegen fehérjék begyűjtését követően fuzionálnak a lizoszómával, amelynek savas pH-ja degradálja a fehérjéket és a nukleinsavakat, amivel inaktíválódnak (Albornoz et al., 2022). A Covid19-vírus azonban képes megakadályozni ezt a fúziót, így szabadon bejuthat a sejt citoszoljába, felhasználva annak energiakészletét, ami hipoxiát okoz a környező sejtekben, így azok is közvetve degenerálódnak (Birgisdottir–Johansen, 2020). Más környezeti ártalmak okozta neurotoxikus hatások kiváltásában (például nehézfémek, peszticidek, sugárzás stb.) szintén a toll-like receptorok felelősek a citokinek és a kemokinek indukciójáért, amelyek a gyulladós folyamatok fenntartásában játszanak fontos szerepet.

Összefoglalva ezt a lényeges momentumot, ami kielégítő módon magyarázhatja a Covid19 neurotoxicitását, megállapítható, hogy ez az RNS-vírus az idegsejtek és a mikroglia sejtek autofág tevékenységét használja fel arra, hogy szabadon mozoghasson a citoszolban, elkerülve a lizoszóma emésztőenzimjeinek pusztító hatását. Ennek oka az, hogy a vírus meggátolja az autofág vakuolum és a lizoszóma membránfúzióját, azáltal, hogy károsítja a membránt, és ezzel kiszabadul a vírusfehérje, és egyenes úton jut be a Golgi-apparátusba, ahol a vírusreprodukció befejeződik, és exocitózis révén a sejtből a véráramba kerül (1. ábra). A vírus tehát két módon is hozzájárul a degeneratív folyamatok elindításához. Az egyik mechanizmus az autofágia indukciója, ami a saját fehérjeinek transzportját segíti elő, ezzel fékezi a sejt egyéb kóros fehérjeinek eliminálását, másrészt, a fertőzött sejtben az egyéb anyagcseréből származó kóros fehérjék eliminációja kizorul a feldolgozásból, és ezek kóros fehérjezárványként deponálódnak az idegsejtekben, például az amyloid az Alzheimer-kór esetében. Ezért gondolják sokan azt, hogy az elhúzódó Covid-fertőzéses vagy poszt-Covid-állapotokban nő az esély a demenciát okozó idegrendszeri betegségek romlására vagy kialakulására arra érzékeny egyéneknél (Mukandala et al., 2016).

A KALCIUMBEÁRAMLÁS ÉS A SZABADGYÖKÖK NEUROTOXICITÁSA

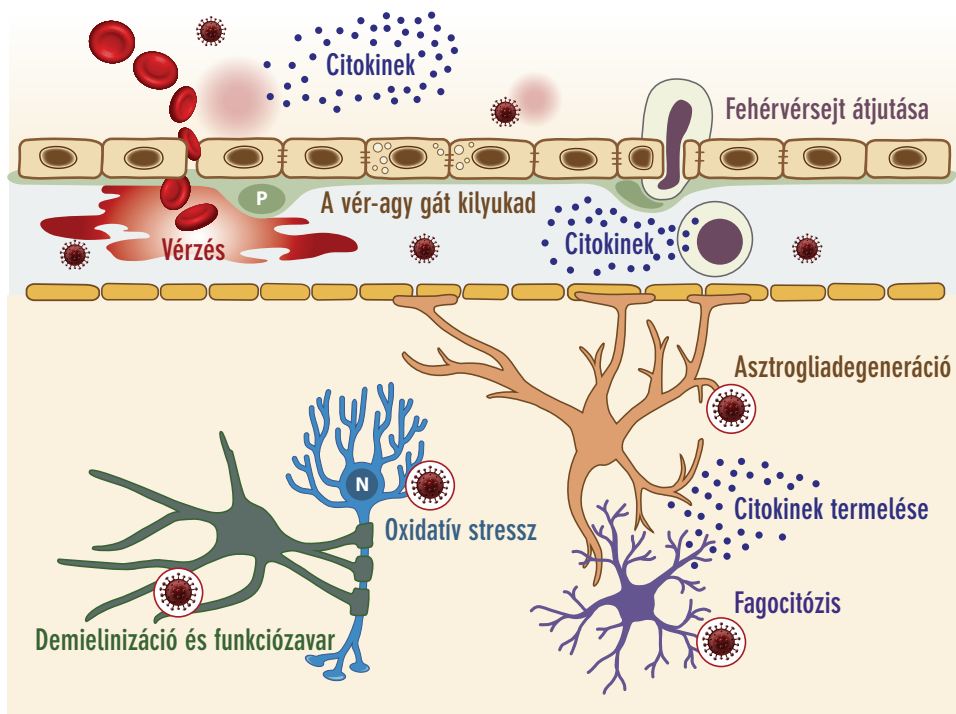
Az excitotoxicitást, azaz a sejt izgalmi állapotát bármely külső hatás létrehozhatja. Így a traumás behatások, például fejsérülések vagy agyvérzés, hipoxia, toxikus ártalom vagy fertőzések egyaránt kialakíthatnak kóros viszonyokat az agyállományban. Ennek leginkább ismert mechanizmusa a sejtek által kibocsátott glutamát felhalmozódása, aminek eredményeként a sejten belül megnő a Ca^{2+} ion koncentrációja, és aktiválódik az N-metil d-aszpartat (NMDA), ez DNS-károsodást, oxidatív stresszt és apoptózist okoz. A glutamát receptorok aktiválásával a kaszpázaktivitás fokozódása mellett P53-gén aktiválódik, ami fokozza az autofágiát, és apoptózishoz vezet. Az autofágia nem egyértelműen negatív jelenség (Albornoz et al., 2022), hiszen normális esetben a sejten belül keletkező kóros fehérjék eliminációjában játszik fontos szerepet, de ha beindul az öngyilkos folyamat, akkor ezen a mechanizmuson keresztül degradálódnak a sejtek alkotóelemei az apoptózis során.

A HIPOXIA OKOZTA KÁROSODÁS AGYI KÖVETKEZMÉNYEI

A hipoxia okozta agyi károsodásokat két fő csoportra oszthatjuk. Az egyik az akut hipoxia következménye, ami hirtelen érelzáródás, szívmegállás, trombózis vagy embólia miatt alakulhat ki. Öt percen belül az agyi sejtek ATP-szintje hirtelen 90%-kal csökken, ami nátrium- és a klórion beáramlását teszi lehetővé, és elősegíti a folyadékbeáramlást a sejtbe, ami agyödémát okoz. Természetesen ennek következtében hirtelen halál is bekövetkezhet, bár az agy védelmi rendszere rövid ideig tartó hipoxiát át tud vészelni, de károsodik a sejtek depolarizációs képessége. A Ca^{+} és K^{+} ioncsatorna károsodása miatt glutamát áramlik ki a sejtől a szinaptikus részbe, ami excitotoxikus hatású. A hosszan tartó hipoxia esetén kóros fehérjék szabadulnak fel, mint például a hipoxia által indukált faktor (HIF), ami normál oxigéntenzió jelenlétében elbomlik, de hipoxiában stabilizálódik azáltal, hogy hozzákötődik a hipoxiára érzékeny elemhez (HRE). A sejtek anyagcseréje is megváltozik, és anaerob formára vált, amit a HIF jelenléte indukál. Hipoxiás sztrók esetén a citokinek indukciója együtt jár a glutamátkiáramlással, aminek hatására a mikroglia sejtek adenzint bocsátanak ki, ami közömbösíti a glutamát hatását, ezzel mérsékeli annak excitotoxicitását. Elhúzódó hipoxia esetén csökken a szinaptikus plaszticitás, aminek eredménye lehet a fokozatos leépülés – a demencia például az alvási apnoé következménye is lehet (Mukandala et al., 2016).

A COVID19-FERTŐZÉS OKOZTA MIKROÉR-KÁROSODÁSOK KÖVETKEZMÉNYEI

A vér-agy gát (BBB) endotéliális sejtekből, mikroglia- és pericitasejtek egységéből tevődik össze. Ez a hálózat képezi a védelmi zónát az érpálya és az agyállomány között, amelynek segítségével a toxikus anyagok jó része nem jut be az agy állományába. Ezek a sejtek termelik azokat a fehérjéket, amelyek a *tight junction* felépítéséhez szükségesek, és az endotél sejtek közötti szoros kapcsolatot biztosítják, nevezetesen a claudinokat, az occludinokat és a zonulinokat (Fung–Liu, 2014). Ha ezek termelése zavart szenved, akkor a BBB áteresztő képessége megnő, és a korábban távol tartott toxikus anyagok vagy kórokozók szabadon beáramlanak az agy állományába (2. ábra). Ez történik a Covid19-fertőzés kapcsán is, amikor az endotél sejtek elkezdik replikálni a vírust, a *tight junction* folyamatos karbantartásához szükséges fehérjék termelése zavart szenved, ami miatt a BBB áteresztő képessége megnő, és a toxikus hatású kemokinek és cito-



2. ábra. Az agy-ér gát (BBB) vírusfertőzés kapcsán átjárhatóvá válik a citokinek felhalmozódása miatt. Az endotél sejtek károsodása révén vérzések és mikroér-trombózisok alakulhatnak ki. Az idegsejtek a glia érintettsége miatt demielinizálódnak, ami tovább növeli az asztroglia károsodást és a citokinprodukción. (Készítette: Csányi László)

kinek beáramlása fokozódik, az agyban ezzel létrehozzák a neuronok sérülésének lehetőségét (Yang et al., 2022). A mikroér-károsodások mindemellett hipoxiát is okoznak, így a két folyamat egymást erősítve lép működésbe a rövid és hosszú távú agyi léziók kialakításában (2. ábra). Erre a tényre világít rá az angol agy-bio-bankban végzett kutatás (Douaud et al., 2022), miszerint a korábban már mentális problémákkal küzdő betegeknél a Covid-fertőzés jelentős romlást okozott, összehasonlítva azokkal az egyénnel, akik nem betegedtek meg, de a fertőzöttekhez hasonlóan voltak már korábban mentális tüneteik. Ugyancsak vannak olyan klinikai adatok, melyek szerint a Parkinson-kórra jellemző tünetek jelentek meg a vírusfertőzést követően, vagy a már meglévő betegség súlyosbodását figyelték meg (Boura–Chanduri, 2022).

ÖSSZEFOGLALÓ

A koronavírus okozta pandémia akut fázisát már kezdi kiheverni az emberiség, bár a több mint 680 millió embert érintő megbetegedés 1%-os halálozással járt, ami maradandó sebeket ejtett a fejlett világ betegségtudatán és biztonságérzetén. Az akut járványok influenzaszerű megbetegedéssé szelídültek, de a hosszú távú következmények még korántsem tisztázottak, és további félelmeket generálnak, sajnos nem alaptalanul. Ezek közül az egyik legfélelmetesebb következmény lehet a poszt-Covid-depresszió és a demencia kialakulásának veszélye. Megnöhet az egyéb neurológiai betegségek száma, így fokozódhat az Alzheimer- és a Parkinson-kór előfordulási gyakorisága is (Boura–Chanduri, 2022). Ennek az lehet az oka, hogy a Covid-19 és mutánsai által okozott fertőzések érinthetik az agyállományt, és strukturális átrendeződést okozhatnak. Ennek egyik legfontosabb összetevője a mikroerek károsodása, mivel a vírus fő támadáspontja az angiotenzin konvertáz enzim (ACE-2) receptorhoz történő kötődés és az endotél sejten belüli vírusreprodukció. Az emberi anyagon észlelt epidemiológiai adatok (Douaud et al., 2022) arra világítanak rá, hogy a korábban is mentális betegségekkel küzdő pácienseknél a Covid19-fertőzés felgyorsítja az elbutulás folyamatát, összehasonlítva azokkal az adatokkal, amelyeket a nem fertőzött, de hasonló mentális állapotban levő betegek produkáltak.

Mindezekre a következményekre az egészségügyi ellátásnak fel kellene készülnie, és a megfelelő prevenciók stratégiák alkalmazásánál gondolni kell a mentális egészség védelmére is.

IRODALOM

- Albornoz, E. A. – Amarilla, A. A. – Modhiran, N. et al. (2022): SARS-CoV-2 Drives NLRP3 Inflammasome Activation in Human Microglia through Spike Protein. *Molecular Psychiatry*, DOI: 10.1038/S41380-022-01831-0, <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01831-0>
- Azzolini, E. – Levi, R. – Sarti, R. et al. (2022): Association between BNT162b2 Vaccination and Long COVID after Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*, 328, 7, 676–678. DOI: 10.1001/jama.2022.11691, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2794072>
- Birgisdottir, Á. B. – Johansen, T. (2020): Autophagy and Endocytosis –Interconnections and Interdependencies. *Journal Of Cell Science*, 133, 10, Jcs228114. DOI: 10.1242/Jcs.228114, <https://journals.biologists.com/jcs/article/133/10/jcs228114/224826/Autophagy-and-endocytosis-interconnections-and>
- Bluthé, R. M. – Michaud, B. – Kelly, K. W. et al. (1996): Vagotomy Blocks Behavioral Effects of Interleukin-1 Injected via the Intraperitoneal Route, But Not via Other Systematic Routes. *Neuroreport*, 7, 15–17, 2823–2827. DOI: 10.1097/00001756-199611040-00083
- Boura, I. – Chanduri, K. R. (2022): Coronavirus Disease 2019 and Related Parkinsonism: The Clinical Evidences Thus Far. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9, 584–593. DOI: 10.1002/mdc3.13461, <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mdc3.13461>
- Centers for Disease Prevention and Control: *Long COVID or Post-COVID Condition*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
- Cunningham, E. T, Jr. – Wada, E. – Carter, D. B. et al. (1991): Localization of Interleukin-1 Receptor Messenger RNA in Murine Hippocampus. *Endocrinology*, 128, 2666–2668. DOI: 10.1210/endo-128-5-2666
- Cunningham, E. T. Jr. – Wada, E. – Carter, D. S. et al. (1992): In Situ Histochemical Localization of Type I Interleukin-1 Receptor Messenger RNA in the Central Nervous System, Pituitary and Adrenal Gland of the Mouse. *The Journal of Neuroscience*, 12, 3, 1101–1114. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-03-01101.1992, <https://www.jneurosci.org/content/jneuro/12/3/1101.full.pdf>
- Dantzer, R. (2009): Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29, 2, 247–264. DOI: 10.1016/j.iac.2009.02.002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2740752/>
- Dantzer, R. – O'Connor, J. C. – Freund, G. G. et al. (2008): From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 46–56. DOI: 10.1038/nrn2297, <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2919277&blobtype=pdf>
- Diaz, J. V. – Herridge, M. – Bertagnolio, S. et al. (2021): Towards an Universal Understanding of Post COVID-19 Condition. *Bulletin. World Health Organization*, 99, 901–903. DOI: 10.2471/BLT.21.286249, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640686/>
- Douaud, G. – Lee, S. – Alforo-Almogro, F. et al. (2022): SARS-CoV-2 Is Associated With Changes in Brain Structure in UK Biobank. *Nature*, 604, 397–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5, <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04569-5>
- Evans-Lacko, S. – Aguilar-Gaxiola, S. – Al-Hamzawi, A. et al. (2018): Socio-Economic Variations in the Mental Health Treatment Gap for People with Anxiety, Mood, and Substance Use Disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychological Medicine*, 48, 9, 1560–1571. DOI: 10.1017/S0033291717003336, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878971/>

- Fung, TS. – Liu, D. X. (2014): Coronavirus Infection, ER Stress, Apoptosis and Innate Immunity. *Frontiers in Microbiology*, 5, 296. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00296, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00296/full>
- Gupta, A. – Madhavan, M. V. – Sehgal, K. et al. (2020): Extrapulmonary Manifestation of COVID-19. *Nature Medicine*, 26, 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3, <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3#citeas>
- Hodinka L. (2022): A fájdalom és a fáradtság megjelenése és interpretációja a poszt-Covid-tünetek spektrumában. *Mozgásszervi Továbbképző Szemle*, 5, 3, 107–111.
- Institute of Health Metrics and Evaluation (GHDx) (2019): *Global Health Data Exchange*. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e-1416884959e88b> letöltve 2022. XII. 1. (ingyenes regisztráció szükséges)
- Katsuura, G. – Gottscholl, P. E. – Arimura, A. (1988): Identification of High Affinity Receptor for Interleukin-1 Beta in Rat Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 156, 61–67. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80805-2
- Konsman, J. P. – Parnet, P. – Dantzer, R. (2002): Cytokine-Induced Sickness Behaviour: Mechanisms and Implications. *Trends in Neuroscience*, 25, 154–159. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)02088-9, https://www.researchgate.net/publication/341818859_Cytokine-induced_sickness_behaviour_mechanisms_and_implications
- Miller, K. – McGrath, M. – Hu, Z. et al. (2020): Coronavirus Interaction with Cellular Autophagy Machinery. *Autophagy*, 16, 12, 2131–2139. DOI: 10.1080/15548627.2020.1817280, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755319/>
- Mukandala, G. – Tynan, R. – Lanigan, S. et al. (2016): The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS. *Brain Science*, 6, 6, DOI: 10.3390/Brainsci6010006, <https://www.mdpi.com/2076-3425/6/1/6>
- Soriano, J. B. – Allan, M. – Alsokhn, C. et al. (2021): A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. World Health Organization
- Soriano, J. B. – Murthy, S. – Marshall, J. C. (2022): A Clinical Case Definition of Post-COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. *The Lancet. Infectious Diseases*, 4, e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34951953/>
- Tompa A. (2020): *Környezeti Toxikológia*. Budapest: Semmelweis Kiadó, 165–176.
- Vitkovic, L. – Konsman, J. P. – Bockaert, J. et al. (2000): Cytokine Signals Propagate through the Brain. *Molecular Psychiatry*, 5, 604–615. DOI: 10.1038/sj.mp.4000813, <https://www.nature.com/articles/4000851.pdf>
- Wang, L. – Davis, P. – Volkow, N. et al. (2022): Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 89/2, 411–414. DOI: 10.3233/JAD-220717, <https://tinyurl.com/4z6tnkx6>
- World Health Organization (2021): *A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus*. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
- Yang, R. C. – Huang, K. – Zhang, H. P. et al. (2022): SARS-Cov-2 Productively Infects Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Journal of Neuroinflammation*, 19, 149. DOI: 10.1186/s12974-022-02514-x, <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02514-x>

RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA

ACE-2 receptor:	angiotensin konvertáz enzim-2
ATP:	adenozin trifoszfát
BBB:	agy-ér gát
BMECs:	mikrovaszkuláris endotheliális sejtek
DAMP:	sérülés asszociált membrán fehérje
ER:	endoplazmás retikulum
GABA:	γ -amino vajsav
HIF:	hipoxia indukált faktor
HRE:	hipoxiára érzékeny elem
IDO:	indolamin 2,3 dioxigenáz
IL-1:	interleukin-1
NFkB:	nukleáris faktor kB
NMDA:	N-metil-D-aszparaginsav
NOD:	nukleotid kötő oligomerizáció
PAMP:	mintafelismerő molekuláris egység
PCS:	poszt-Covid-szindróma
TJP:	tight-junction fehérje
TLR:	toll-like receptor
TNF:	tumor nekrosis faktor