

Covid-19 Pandemisi ve Nörolojik Tutulumlar

Covid-19 Pandemic and Neurological Manifestations

Öz

Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık ayında başlayan yeni bir korona virüs salgını (Corona virüs hastalığı-2019, Covid-19) doğrulandı ve virüs tüm Dünya'ya yayılarak güçlü ve ciddi bir pandemi oluşturdu. Covid-19'a bağlı görülen ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, ishal, yorgunluk gibi semptomlar tipik klinik bulguları oluşturmaktadır. Bazı hastalarda ise baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalıklar, periferik sinir sistemi hasarları gibi nörolojik bulguların saptandığı bilinmektedir. Bu hastaların bir kısmında beyin omurilik sıvısında virüs izole edilmiştir, bir vakanın postmortem beyin biyopsisinde SARS-CoV-2 ile uyumlu olabilecek virus partikülleri saptanmıştır. Bu derlemede Covid-19 ile enfekte hastalarda görülebilecek nörolojik belirti ve bulgular ve virüsün nöronal hasar yapabilme mekanizmaları tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; nörolojik tutulum; SARS-CoV-2; pandemi.

Abstract

A new corona virus outbreak (Corona virus disease, 2019, Covid-19), which started in December in Wuhan province of China, has been confirmed, and the virus spread to the whole world, creating a strong and serious pandemic. Symptoms such as fever, cough, respiratory distress, diarrhea, and fatigue associated with Covid-19 are typical clinical findings. Some COVID-19 patients also expressed neurologic findings like headache, dizziness, impaired consciousness, encephalitis, encephalopathy, cerebrovascular diseases, and peripheral nervous system damage. In some of these patients, the virus was isolated in the cerebrospinal fluid, virus particles that may be compatible with SARS-CoV-2 were detected on a postmortem brain biopsy of a case. In this review, the neurological signs and symptoms seen in Covid-19 infected patients and the mechanisms of the virus causing neuronal damage will be discussed.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; neurological signs.

Ruken Şimşekoğlu, Temel Tombul

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, S. B. Göztepe Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 14.05.2020
Kabul/Accepted : 25.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.738020

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ruken Şimşekoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, S. B. Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim
Dalı, Kadıköy, İstanbul
E-posta: rukenmermut@gmail.com

ORCID

Ruken Şimşekoğlu: 0000-0002-2127-2545
Temel Tombul: 0000-0002-0460-3373

1. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde, öykülerinde canlı deniz hayvanlarının satışının yapıldığı deniz marketi teması bulunan bir grup insana; ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı semptomlarıyla atipik pnömoni teşhisi konuldu (1). Bu hastalardan alınan dokuz bronkoalveoler lavaj örneğinden yapılan genomik dizileme sonucunda yarasa kaynaklı şiddetli akut respiratuar sendrom β -corona virüs (bat-SL-CoVZXC21) ile 85% genomik benzerlik gösteren bir β -coronavirüs varyantı tespit edildi. Bu virüsün 2002 yılında Guangdong Çin'de başlayan 8000 insanı enfekte edip 774 kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV (Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom Corona Virüs) ile 79% , 2012 yılında ilk vakanın Suudi Arabistan'da tespit edildiği, 2947 kişiyi enfekte edip 858 kişinin ölümüne neden olan MERS-CoV (Ortadoğu Respiratuar Sendromu Corona Virüs) ile 50% genomik benzer olduğu gösterildi (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu tablo SARS-CoV-2 nedenli coronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak isimlendirildi. DSÖ verilerine göre 14 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla; 215 farklı ülkede tespit edilen 4 milyon 179bin vaka bulunurken, konfirme edilmiş ölüm sayısı 287,525'e yükseldi (3).

Covid-19'a bağlı beklenen klinik tablo asemptomatik hastalıktan septik şoka ve multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir spektrum oluşturmaktadır; hafif, orta, şiddetli hastalık evreleri olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır. Covid-19 vakalarının büyük çoğunluğunu (81%) içeren hafif tabloda; kuru öksürük, dirençli olmayan ateş, nazal konjesyon, baş ağrısı, hafif baş dönmesi, kas ağrıları ve hafif diyare gibi semptomlar görülmektedir. Orta düzeyli hastalıkta solunumsal semptomlar biraz daha yoğundur, bu tabloya takipne ve dirençli ateş eklenebilmektedir. Şiddetli hastalık evresinde ise; ciddi pnömoni semptomları, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) bulguları, sepsis ve septik şok bulguları izlenmektedir (4) (5). Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gastrointestinal, üriner, kardiyolojik ve nörolojik tutulumlar da görülebilmektedir. Solunum sistemi dışındaki tutulumlar çoğunlukla şiddetli hastalık evresinde izlenmektedir (6).

Yakın zamanda Çin'den yayınlanan 214 hastanın yer aldığı vaka serisinde sistemik semptomların yanında hastaların 36,4%'ünde nörolojik komplikasyonların izlenebildiği gösterilmiştir (6). Baş ağrısı, dizziness, bi-

linç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalık, periferik sinir sistemi hasarı ve nöromusküler bozukluklar en sık görülen nörolojik bulgular arasında yer almaktadır (6) (7). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ensefalit gelişen hastalardan alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) genomik dizileme ile SARS-CoV-2 saptanarak, virüsün santral invazyon yaptığı gösterilmiştir (8). Başka bir olgu raporunda; Covid-19 hastalığı sırasında ensefalopati tablosu gelişen ve sonrasında eksitus olan hastanın postmortem beyin biyopsisinde virus partikülleri izole edilmiş ve bu partiküllerin SARS-CoV-2 ile uyumlu olabileceği aktarılmıştır (9). Nöronlar ve glial hücreler tarafından da eksprese edilen ACE2 reseptörü aracılığı ile hücrelere invaze olduğu gösterilen virüsün aynı reseptörle santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yapabileceği üzerinde durulmakla beraber hastalık sırasında izlenen çeşitli nörolojik tabloların oluşum mekanizmalarına dair farklı hipotezler ortaya konmuştur. (10). Bu makalede Covid-19'a bağlı görülebilecek nörolojik belirti ve bulguların yanısıra bu tabloların muhtemel oluşum mekanizmaları derlenmiştir.

2. NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

Virüsler oluşturdukları enfeksiyöz tablolarda çeşitli mekanizmalarla sinir sistemi hasarı yapabilir de her virus nöral invazyon yapamamaktadır. Bir virüsün nöral invazyon yapabilmesi için nörotropik olması gerekmektedir (10). SARS-CoV-2, viral zarfı oluşturan peplomerler (spike), zarf-zar (membran) ve RNA genomunu içeren nükleokapsit olmak üzere üç yapısal proteinden oluşmaktadır. Virüs, peplomeri aracılığı ile insan ACE2 (anjiotensin converting enzim 2) reseptörünü tanımaktadır ve bu durum SARS-CoV-2'nin virülansında önemli bir faktördür (11).

Covid-19'a bağlı gelişebilecek nöral hasarları açıklamak üzere birkaç mekanizma ortaya konmuştur. Bu mekanizmalardan birisi ve en çok üzerinde durulana, ACE2 reseptörü aracılığı ile olandır. SARS-CoV-2'nin insan hücrelerini enfekte etmesini sağlayan ACE2 reseptörü nazal mukoza, solunum yolu epiteli, akciğer parenkimi, lenfoid doku, gastrointestinal traktüs, üriner traktüs, üreme organları, vasküler endotelium ve beyinde bulunmaktadır (10) (12). Bu bilgiyle beraber, ensefalit tanısı alan hastalardan elde edilen BOS'dan genomik dizileme ile ve otopsi çalışmalarında beyin dokusunda benzer vi-

rüsün izole edilmesiyle SARS-CoV-2'nin nöral invazyon yaptığı düşünülmüştür (9) (12) (13). ACE2'nin kapiller endotelde bulunduğu göz önüne alındığında Covid-19'un, bu yolla kan beyin bariyeri hasarı yaparak SSS'ye ulaşabileceği de düşünülmektedir (14).

Bir diğer hipotez ise virüsün hematojen yolla yayılmasına dayanmaktadır. Bu hipotez daha önce bildirilen SARS-CoV'lar gibi SARS-CoV-2'nin etmoid kemiğin kribriform platesinden geçerek sistemik dolaşıma geçebileceğini öne sürmektedir. Ayrıca etmoid kemik civarındaki kan dolaşımı ile beyin arasındaki mikrokapiller ağ aracılığıyla virüsün santral invazyon yapabileceği düşünülmektedir (11) (15). Diğer yandan SARS-CoV ve MERS-CoV ile yapılan çalışmalarda, enfekte beyin bölgelerinde nöronal olmayan hücrelerde hiçbir virüs partikülünün bulunmayışı özellikle erken dönemde hematojen ve lenfatik yayılımın olmadığını düşündürmektedir (14).

Başka bir hipoteze göre Covid-19 periferik sinir terminallerine invaze olabilme yeteneğine sahiptir ve sinaps bağlantılı yoldan yavaşça ilerleyerek SSS'ye ulaşmaktadır. Bu bağlamda daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV'nin farelere nazal yoldan verilmesiyle virüsün olfaktör sinir aracılığıyla beyine ulaştığı, ardından talamus ve beyin sapını da içine alan farklı beyin bölgelerini etkilediği gösterilmiştir (11) (14).

Gastrointestinal trakta ulaşan virüsün enterik sinir sistemi ve sempatik afferent nöronlar aracılığıyla nöronal invazyon ve transport oluşturmakta olduğu ve bu yolla SSS'ye ulaştığıyla ilgili hipotezler de bulunmaktadır (16).

Covid-19'a bağlı gelişen nöronal hasarın direkt viral enfeksiyonun tetiklediği immun sistem aracılığıyla olabileceği de düşünülmektedir. Şiddetli viral enfeksiyonlar sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilmektedir. Viral enfeksiyon sırasında izlenen sitokin fırtınasında; yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajlar aracılığıyla IL-6 seviyesi artmakta ve glial hücreler aktive olmaktadır. Bu durumun neden olduğu multiorgan yetmezliği tablosunda beyin de etkilenebilmektedir (15).

3. COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda santral ve periferik sinir sistemine olası viral yayılım ve invazyon yolları yu-

karıda anlatılmıştır. Bu yayılım sonucunda oluşabilecek nörolojik tablolar içerisinde; baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, nöbet, ensefalit, inme ve nöromusküler bozukluklar yer almaktadır (17). Bununla birlikte çok sayıda hastada hastalığa ait tek klinik belirti olarak tat ve koku duyusu bozukluğu, izole baş ağrısı ve periferik fasiyal paralizi gibi nörolojik tutulumla ait bulgular izlenmiştir (18). Geçmişte MERS-CoV ve SARS-CoV'e bağlı gelişen akut nekrotizan ensefalopati, nöbet, iskemik inme, intrakraniyal kanama, Bickerstaff ensefaliti, Guillain Barre Sendromu ve meningo-ensefalit dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik hastalıklar tanımlanmıştır. (19) (20) (21) (22). Aşağıda güncel literature dayanarak Covid-19'a bağlı gelişebilecek nörolojik bulgular ve bu tutulumlarla ilişkili hastalıklar ele alınmıştır.

3.1. Baş Ağrısı ve Dizziness

Baş ağrısı Covid-19'a bağlı gelişen tablolarda sıkça izlenmektedir. Primer nörolojik tutulumun bir işareti olabileceği gibi çoğunlukla sistemik hastalığın bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Toplam 43 vaka serisinde yer alan 3600 Covid-19 hastasının klinik bulgularının derlendiği Çin merkezli bir meta-analizde Covid-19 hastalarında baş ağrısı sıklığı %14 olarak bildirilmiştir (15). Avrupa merkezli 1420 Covid-19 hastasının klinik bulgularının raporlandığı başka bir çalışmada ise baş ağrısı %70,3 oranla en sık saptanan semptomu oluşturmaktadır (23). Bu nedenle pandemi dönemi içerisinde yeni gelişen baş ağrularına şüphyle yaklaşılması ve atipik olgularda Covid-19'a yönelik ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir (24).

Chen ve arkadaşları tarafından yayınlanan 145 hastalık vaka serisinde Covid-19'un klinik karakteristik özellikleri belirlenmeye çalışılmış ve bu hasta grubunda %20 oranında dizziness (baş dönmesi, denge-sizlik hissi) saptanmıştır. Özellikle hafif ve orta şiddetli Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda dizziness görülebileceği bildirilmiştir (5). Baş ağrısı ve dizziness nörolojik tutulumun belirtisi olabileceği gibi aynı zamanda viral enfeksiyona bağlı gelişen ateş, kulak dolgunluğu, nazal konjesyon gibi bulgularla da ilişkili de olabileceği akılda tutulmalıdır.

3.2. Viral Ensefalit ve Ensefalopati

İlk kez Pekin Ditan Hastanesi'nde Covid-19'un neden olduğu ensefalit vakası bildirilmiş ve BOS'dan geno-

mik dizileme ile virüsün varlığı konfirme edilmiştir (15). Mart 2020'de ise Japonya'da ateş, yorgunluk, göğüs ağrısı şikayetlerinden birkaç gün sonra jeneralize konvülsiyon geçiren hastaya Covid-19 teşhisi konmuştur. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) FLAİR ve T2 sekanslarda sağ meziyal temporal lobda hiperintensite saptanan hastanın BOS'unda SARS-CoV-2 izole edilerek ilk limbik ensefalit vakası kayda geçmiştir (25). Bu doğrultuda hastalığın tipik klinik bulguları içerisinde yer alan ateş ve bilinç etkilenmesi göz önüne alındığında, Covid-19 hastalarında SSS enfeksiyonu için klinisyenin dikkatli olması önerilmektedir (15).

Etkilenmiş bilinç durumu enfeksiyöz hastalıklar için sık görülebilecek bir klinik bulgudur. Covid-19 vakalarının %14.8'inde bilinç etkilenmesi bildirilmiştir (6). Enfeksiyöz ajanın toksik metabolik etkileri nedeniyle beyinde oluşan ve çoğu zaman geri dönüşümlü olan hasarlanma enfeksiyöz toksik ensefalopati olarak tanımlanmaktadır (26). New York'tan bildirilen ve Covid-19 hastalığı sırasında gelişen ensefalopati sonrası exitus olan bir hastanın yapılan postmortem otopsi incelemesinde frontal lob kesitlerinde ve küçük damar endotelinde viral partiküller saptandığı ve bu partiküllerin SARS-CoV-2 ile uyumlu olabileceği kaydedilmiştir (9). Nadir görülen bir diğer nörolojik tablo ise akut nekrotizan ensefalopatidir (ANE). ANE çoğunlukla viral ajanların neden olduğu beyin fonksiyon bozukluğuna yol açan; nöbetler, karaciğer sorunları ve bilişsel bozuklarla sonuçlanan nadir bir hastalıktır. Bu tabloda nöroinflamasyona sekonder beyinde simetrik multifokal ak madde ve gri madde lezyonları izlenmektedir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasına bağlı, yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajların artan IL-6 üretimi yoluyla ANE gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (11) (27).

3.3. Beyin Damar Hastalıkları

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında beyin damar hastalıklarının da görülebileceği dikkate alınmalıdır. SARS-CoV-2'ye bağlı daha ağır bir klinik tablo oluşmasına neden olabilecek ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler inme için de ek risk faktörlerini oluşturmaktadır (21). Li ve arkadaşlarının yayınladığı 221 Covid-19 hastasının yer aldığı bir

vaka serisinde 11 hastada akut iskemik inme, 1 hastada sinüs ven trombozu ve 1 hastada hemorajik inme bildirilmiştir (21). Bu hastalarda saptanan düşük trombosit seviyeleri ve artmış fibrinojen ve d-dimer seviyeleri, koagülopati ile ilişkilendirilmiştir. Oxley ve arkadaşları tarafından bildirilen 4 hastanın yer aldığı olgu serisinde, Covid-19 ile ilişkili 50 yaş altı akut büyük damar alanına uyan genç yaş inme vakaları raporlanmıştır. Aynı raporda Covid-19'a bağlı izlenen vasküler endotelial hasarın ve koagülopatinin genç yaş hastalarda majör inmeye sebep olabileceği tartışılmıştır (28).

Akut iskemik inmenin akut tedavisinde yer alan trombolitik tedavi ve mekanik trombektominin yönetimi tartışma konusudur. Çoğunlukla genel anestezi altında yapılan mekanik trombektomi işleminden önce hastalar entübe edilmektedir. Hem kullanılan anestetik ajanların hem de entübasyon yönteminin, olası Covid-19 durumunda hastaya ek risk oluşturabilme ihtimali değerlendirilmelidir (29). Ayrıca akut iskemik inmeyle başvuran ve trombolitik veya mekanik trombektomi uygulanacak hastalarda Covid-19 şüphesi varlığında 'stroke kodu' yerine 'korunmuş stroke kodu' bildirilmesi önerilmektedir. 'Korunmuş stroke kodu' verilen hastalarda kişisel koruyucu ekipmanlarla hastaya müdahale edilmesi ve oksijen desteği gerektiğinde minimum aerosolizasyon neden olacak yöntemlerinin seçilmesi tavsiye edilmektedir (30).

3.4. Periferik Sinir Sistemi Etkilenmesi ve Nöromusküler Bozukluklar

Covid-19 hastalığı sırasında gelişen, periferik sinir tutulumunu gösteren birçok vaka bildirimi bulunmaktadır. Koku ve tat duyusu kaybı, vizüel hasarlar ve nöropatik ağrılar en sık bildirilen periferik sinir semptomlarını oluşturmaktadır (6). Corbellini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diğer bir nörotropik virüs olan influenza ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar koku ve tat duyusu bozukluğu gelişmesi açısından karşılaştırılmıştır. SARS-CoV-2 hasta grubunda %39.2 oranında yeni gelişen koku ve tat duyu bozukluğu gözlemlenmiş olup, İnfluenza grubu (%12.5) ile arasında anlamlı farklılığın bulunduğu raporlanmıştır (18). Ayrıca literatürde periferik fasiyal paralizi ile prezente olan Covid-19 vakası bulunmaktadır (31). Bunun yanı sıra New York'ta Covid-19

hastalığı süresince farklı zamanlarda gelişen multiple kranyal nöropati olguları bildirilmiştir (32).

Covid-19 hastalarında yorgunluk, kas ağrıları ve kas yıkım enzimlerinde artış tespit edilebilmektedir. Bu durum nöroinflamasyona bağlı kas hasarı ile ilişkilendirilmektedir (24). Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olgu sunumunda; 61 yaşında akut gelişen kol ve bacak kuvvetsizliği ile hastaneye başvuran bir kadın hasta, Guillain Barre sendromu (GBS) tanısı almış ve eş zamanlı Covid-19 müspet bulunmuştur. Bu durumun sendromdan sorumlu mu olduğu yoksa rastlantısal mı saptandığı tartışılmaktadır (33). Yine literatürde GBS kliniği ile hastaneye başvuran ve eş zamanlı SARS-CoV-2 pozitif saptanan vakalar bildirilmiştir. (34), (35). İspanya'dan bildirilen bir olgu raporunda; ani gelişen koku ve tat duyası kaybı, oftalmoparezi, oculomotor sinir paralizisi, ataksi ve arefleksi bulguları ile prezente olan iki hastaya Miller Fisher tanısı konmuştur. Bu hastaların yapılan incelemelerinde eş zamanlı SARS-CoV-2 virüsü pozitif saptanmış ve klinik tablonun virüsle ilişkili olabileceği tartışılmıştır (36).

4. SONUÇ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında farklı nörolojik tabloların ortaya çıkabilmesi nedeniyle Covid-19 hastalarında detaylı nörolojik öykü alınıp, gereği halinde nörolojik muayenelerinin yapılması ve kesin tanıya yönelik ileri inceleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir. Hastalığın seyri boyunca baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, inme, ensefalit, ensefalopati ve periferik sinir sistemi hasarına bağlı belirti ve bulgular görülebileceği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan hastalarda Covid-19 enfeksiyonuna bağlı klinik tablonun tek bir nörolojik belirti veya bulgu ile de prezente olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Süreç ilerledikçe yeni bildirilen olgular ve yapılan klinik çalışmalarla, SARS-CoV-2'ye bağlı gelişebilecek komplikasyon çeşitliliğinin, nörolojik hastalıklarla ilişkisinin ve hastalık yönetiminin daha anlaşılır hale geleceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Na Zhu, Dingyu Zhan, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;727-33.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H.et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features , Diagnosis , and Treatment. *Cureus.* 2020;12(3).
5. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID - 19) in Taizhou , Zhejiang , China. *Infection.* 2020; April 28;1-9
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; published online
7. Big M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by. *CNS Neurosci There.* 2020 May;26(5):499-501
8. Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;929-36.
9. Paniz-mondolfi A, Bryce C, Grimes Z , Gordon RE, Reidy J, Lednický J. et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). April 2020; published online.
10. 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 Chem. Neurosci.* 2020, 11, 995-998
11. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, published online.
12. Rao HCY. The emergence of a novel coronavirus (SARS - CoV - 2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID - 19 patients. *J Med Virol.* 2020 April 22. Online ahead of print.
13. Natalie S, Oliveria V, Calabrese P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *E J Neurol.* 2020 Apr 25. Online ahead of print.
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS - CoV2 may play a role in the respiratory

- failure of COVID - 19 patients. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. Online ahead of print.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Mar. *Eur J Neurol.* 2020 Apr 22. Online ahead of print.
 16. 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 Chem. Neurosci.* 2020, 11,7, 995-998
 17. Asadi-pooya AA, Simon L. Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 11;413:116832
 18. Beltrán-Corbellini A, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J. et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR- based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 19. Avula A, Nalleballe K, Narula N et al. Brain , Behavior, and Immunity COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 20. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3).
 21. Li M, Wang M, Zhou Y, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19 : a single center , retrospective , observational study. *The Lancet.* 2020;19. Online ahead of print.
 22. Herman C, Mayer K, Narwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* 2020 Apr 28;10. Online ahead of print.
 23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med.* 2020;0–2.
 24. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus(SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Apr. epub ahead of print.
 25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis [Internet].* 2020;94:55–8.
 26. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2006;253(7):833–45.
 27. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020 Mar 31;201187. Online ahead of print.
 28. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 29. Sharma D, Rasmussen M, Han R, Whalin M, Davis M, Kofke WA et al. Anesthetic Management of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke During COVID-19 Pandemic: Consensus Statement From Society for Neuroscience in Anesthesiology & Critical Care (SNACC)_Endorsed by Society of Vascular & Interventional Neurology (SVIN), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), Neurocritical Care Society (NCS), and European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT). *J Neurosurg Anesthesia.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 30. Khosravani H, Rjendram P, Ontario L, Chapman MG, Menon BK.. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020 Apr 1;STROKEA-HA120029838. Online ahead of print.
 31. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell ’ s palsy : a case report. *Res Sq.* 2020;1–7.
 32. Dinkin M, Gao V, Mbbs JK, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020 May. Online ahead of print.
 33. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection : causality or coincidence ? *Lancet Neurol [Internet].* 2019;19(5):383–4.
 34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;241:10.1212.
 35. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases [Internet].* 2020;20:e00771.
 36. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;3–5.