



Koronavirusten neurologiset vaikutukset

Pilvi Tervonen

LuK-tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma

Oulun yliopisto

Tammikuu 2022

Sisällys

1. Johdanto	1
2. Koronavirukset yleisesti.....	2
2.1 Koronavirusten genominen rakenne	2
2.2 Koronavirusten elinkaari	3
2.3 Koronavirukset eri lajeilla	4
3. SARS-CoV	5
4. MERS-CoV	6
5. SARS-COV-2	7
6. Koronavirusten leviäminen.....	8
6.1 Koronavirusten tunkeutuminen soluun	8
6.2 Koronavirusten leviämistavat keskushermostoon	9
7. Neurologiset vaikutukset.....	10
7.1 SARS-CoV-infektion neurologiset vaikutukset.....	11
7.2 MERS-CoV-infektion neurologiset vaikutukset.....	12
7.3 SARS-CoV-2-infektion neurologiset vaikutukset.....	12
7.4 Hermosolujen rappeutuminen ja hermokudosvauriot	13
7.5 Aivoverenkiertohäiriöt	14
7.6 Enkefaliitti.....	15
7.7 Aivojen toimintahäiriöt.....	15
7.8 Anosmia	16
7.9 Guillain-Barrén oireyhtymä	16
7.10 Koronavirusten aiheuttamat poikkeavuudet vastasyntyneiden aivoissa.....	17
8. Yhteenveto	18
Lähdeluettelo.....	19

1. Johdanto

Coronaviridae-heimoon kuuluvat virukset voivat aiheuttaa useita erilaisia häiriöitä isännissä, kuten linnuissa ja nisäkkäissä. Tämän virusperheen aiheuttamat infektiot rajoittuvat pääasiassa hengitysteihin, mutta beetakoronavirukset voivat myös tunkeutua keskushermostoon ja aiheuttaa hermostovaurioita, joiden vakavuus vaihtelee lievistä tappaviin. Kahden viime vuosikymmenen aikana kolmella uudella zoonoottisella eli eläimessä kehittyneellä ja ihmisiä tartuttavalla CoV-viruksella on havaittu neurotrooppisia ominaisuuksia eli hermosoluja tartuttavia ominaisuuksia, jotka ovat aiheuttaneet jopa kuolemaan johtavia neurologisia sairauksia (Bakhtazad ym., 2021).

Karimi ym., (2020) mukaan koronavirukset (CoV) ovat vaipallisia RNA-virusia ja ne aiheuttavat ihmisille lieviä sekä vakavia hengitystieinfektioita, mutta myös joillekin sairastuneille erilaisia neurologisia oireita. Koronavirusten neurologisia ilmenemismuotoja kuvattiin ensimmäisen kerran SARS-CoV-epidemian aikana vuonna 2002. Epidemia aiheutti osalle potilaista neuropatiaa, enkefaliittia ja aivohalvaustapauksia, kun taas MERS-CoV-epidemia aiheutti vuonna 2012 muun muassa tajunnan häiriöitä ja Guillain-Barrén oireyhtymää. Joulukuussa 2019 puhjennut koronavirus pandemia (COVID-19) sai alkunsa Kiinasta. SARS-CoV-2 aiheuttaa yleensä kuumetta, yskää ja hengitysteideninfektioita. SARS-CoV-2-pandemian aikana yhä useammat potilaat ovat kuitenkin saaneet aivohalvauksen tai muita hermostoon liittyviä komplikaatioita, kuten enkefalopatiaa ja anosmiaa.

Monilla ihmisten neurologisilla sairauksilla on virusperäinen etiologia. Koronavirusia on löydetty ihmisen aivoista ja aivo-selkäydinnesteestä, mikä todistaa koronavirusten kyvyn infektoida ihmisen keskushermostoa. Koronavirukset tunkeutuvat ensin veri-aivoesteeseen ja pääsevät sieltä eri reittejä keskushermostoon. Osa näistä reiteistä on pystytty todistamaan, mutta osa reiteistä on vielä vahvistamatta. Näiden neuroinvasiivisten eli keskushermostoa infektoivien virusten patologia on vielä huonosti tunnettu ja siksi tarvitaan lisää tutkimuksia infektioiden vaikutuksista hermostoon (Wu ym., 2020).

CoV-tapausten puhkeaminen on aiheuttanut globaaleja terveysuhkia ja on todennäköistä, että tulevaisuudessa syntyy uusia koronavirusepidemioita ilmaston ja ekologisten muutosten sekä

ihmisten ja eläinten lisääntyneen vuorovaikutusten myötä (Chen et al., 2020). Tässä tutkielmassa tarkastellaan yleisimpiä ja tärkeimpiä CoV-infektiotyyppejä, joihin liittyy erilaisia hermostovaurioita. Tutkielma esittää SARS-CoV, MERS-CoV ja SARS-CoV-2 neurologisia ilmenemismuotoja sekä mekanismeja neurologisen patofysiologian taustalla.

2. Koronavirukset yleisesti

Koronavirukset kuuluvat *Nidovirales*-lahkoon ja *Coronaviridae*-heimoon, jonka alaheimo on *Coronavirinae*. Tämä alaheimo voidaan jakaa alfa-, beeta-, gamma- ja deltakoronaviruksiin fylogeneettisen ryhmittelyn ja genomirakenteiden perusteella (Leyser ym., 2021).

Nidovirales virukset ovat positiivissäikeisiä, segmentoimattomia ja vaipallisia viruksia.

Nidovirales viruksilla on suuret genomit RNA viruksiksi. *Nidovirales* viruksiin luokitellut virukset eroavat toisistaan rakenneproteiinien tyypissä, lukumäärässä ja koossa. Erilaiset variaatiot aiheuttavat muutoksia virusten ja nukleokapsidien morfologiassa ja rakenteessa (Al-Qahtani ym., 2020). Koronaviruksista SARS-CoV ja SARS-CoV-2 aiheuttavat vakavan akuutin hengitysoireyhtymän, kun taas MERS-CoV aiheuttaa Lähi-idän hengitysoireyhtymän. CoV-virusten tiedetään aiheuttavan ihmisille monia hengityselimiin liittyviä oireita, mutta myös keuhkojen ulkopuolisia oireita (Leyser ym., 2021).

2.1 Koronavirusten genomisen rakenne

Jahangir ym., (2020) mukaan koronavirusten genomi on positiivissäikeistä yksijuosteista RNA:ta, joka on kooltaan 26–32 kiloemästä. Genomi sisältää 3′-poly-A-hännän, mikä auttaa mRNA:n translaatiossa. RNA:n 5′-pää puolestaan sisältää transloitumattomia alueita ja johtosekvenssin, mikä sisältää useita silmukkarakenteita. Transloitumattomat alueet ja johtosekvenssi osallistuvat RNA:n transkriptioon ja replikaatioon.

Tyypillinen koronaviruksen genomi sisältää kuusi avointa lukekehystä. Ensimmäiset avoimet lukekehukset (*ORF1a/b*) ovat noin kaksi kolmasosaa koko genomien pituudesta ja niitä käytetään kahden polyproteiinin (pp1a ja pp1ab) translaatioon, jotka koodaavat 16 ei-rakenteellisia proteiinia (nsp1-nsp16). Nämä ei-rakenteelliset proteiinit muodostavat myös replikaatio-transkriptiokompleksin (RTC). Myöhemmin RTC syntetisoi subgenomista RNA:ta (sgRNA) epäjatkuvalle transkriptiolla (Chen ym., 2020). Nämä subgenomiset lähetti-RNA:t rakentuvat 5′-

johtosekvensistä ja 3'-päästä. Transkriptiota säätelevät sekvenssit sijaitsevat avoimien lukukehysten (ORF) väleissä. Loput ORF:t koodaavat neljää pää rakenneproteiinia, jotka ovat piikkiproteiini (S), kalvoproteiini (M), vaippaproteiini (E) ja nukleokapsidiproteiini (N) (Belouzard ym., 2012). Piikkiproteiinit muodostuvat glykoproteiinikerroksista, jotka ulkonevat vaipasta. Viruksen genomi on pakattu kierteiseksi rakenteeksi nukleokapsidiproteiinien ympärille ja genomia ympäröi lipidikaksoiskalvo. Näiden pää rakenneproteiinien ja ei-rakenteellisten proteiinien lisäksi eri koronavirukset koodaavat erilaisia apu- ja lisäproteiineja. Nämä rakenne- ja lisäproteiinit eivät osallistu viruksen replikaatioon, mutta niiden tehtävänä on muun muassa häiritä isännän immuunivastetta (Chen ym., 2020).

Chen ym., (2020) kertovat artikkelissaan RNA-virusten mutaatioasteen olevan suurempi DNA-viruksiin verrattuna. RNA-virusten genomit ovat yleensä alle 10 kiloemäksen pituisia, mutta koronavirusten genomi on noin 30 kiloemäksen pituinen. Näin suuren genomien ylläpitoon liittyy koronavirusten replikaatio-transkriptiokompleksi, joka sisältää useita RNA:n prosessointiin liittyviä entsyymejä, kuten nsp14:ta. Tämä 3'-5'-eksoribonukleaasi (ExoN) esiintyy vain koronaviruksilla ja sen avulla RTC oikolukee RNA:ta mutaatioiden välttämiseksi.

2.2 Koronavirusten elinkaari

Jahangir ym., (2020) mukaan koronavirusten elinkaari voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen, jotka ovat isäntäsoluun kiinnittyminen ja sisäänpääsy, replikaasi proteiinin ekspressio, replikaatio ja transkriptio sekä viruspartikkeleiden kokoaminen ja vapautus. Vuorovaikutus S-proteiinin ja sen reseptorin välillä vaikuttaa siihen, mihin isäntäsolun reseptoriin virioni kiinnittyy. S-proteiini ja sen reseptori vaikuttavat eniten koronaviruksen leviämiseen ja ne myös hallitsevat viruksen kudostropismia. Kudostropismilla tarkoitetaan virusten kykyä tunkeutua ja tartuttaa kehon eri kudoksia. Reseptoriin sitoutumisen jälkeen virus pääsee isäntäsolun sytosoliin. Viruksen tunkeutumista soluun avustaa S-proteiinin lisäksi katepsiini tai jokin muu vastaava proteaasi.

Belouzard ym., (2012) kertovat koronavirusten S-proteiinien olevan erittäin glykosyloituneita ja että ne koostuvat N- ja C-domeeneista. N-terminaalinen S1-domeeni muodostaa S-proteiinin pään ja se ohjaa reseptoriin kiinnittymistä. C-terminaalinen S2-domeeni muodostaa S-proteiinin varren ja se liittyy viruksen vaipan fuusioitumiseen isäntäsoluun. Suurin osa fuusioitumisesta tapahtuu

endosomien sisällä, mutta jotkut koronavirukset voivat sulautua suoraan plasmamembraaniin. Eri koronaviruksilla on monia erilaisia piikkiproteiineja, jotka eroavat toisistaan reseptorien välisissä vuorovaikutuksissa. Merkittävin ero eri piikkiproteiinien välillä on se, pilkkoutuuko proteiini virionien kokoamisen ja eksosytoosin aikana vai ei.

Kun virioni on kiinnittynyt reseptoriin ja tunkeutunut soluun, tapahtuu replikaasiproteiinin ekspressio. Replikaasigeeni koodaa *ORF1a*- ja *ORF1ab*-geeniä, jotka käännetään tuottamaan kahta polyproteiinia, jotka ovat nimeltään pp1a ja pp1b. Jotta molemmat polyproteiinit saataisiin ilmenemään virus käyttää liukasta sekvenssiä (slippery sequence) (5'-UUUAAAC-3'), joka aiheuttaa ribosomaalisen kehyksen siirtymisen *rep1a*-lukukehyksestä *rep1b*-lukukehykseen (Jahangir ym., 2020).

Subgenomisen RNA:n syntetisointi tapahtuu yhdistämällä genomien 3'-pää 5'-johtosekvenssin kanssa. Tämän jälkeen subgenomiset (-)RNA:t transkriboidaan subgenomisiksi (+)mRNA:ksi. Vaikka subgenomiset mRNA:t sisältävät useita ORF:iä, vain ensimmäinen ORF käännetään (de Wit et al., 2016). Subgenomiset RNA:t ovat mRNA:ta rakennegeeneille, jotka liittyvät polyproteiinien replikaatioon. Molemmat genomityypit tuotetaan negatiivisten juosteiden välituotteiden kautta. Koronavirukset voivat myös yhdistää homologisia ja ei-homologisia rekombinaatioita (Jahangir ym., 2020).

Jahangir ym., (2020) mukaan virusten kokoonpano ja translaatio tapahtuvat viruksen RNA:n synteessin jälkeen, missä sekä genominen että subgenominen RNA on tuotettu. S-, E- ja M-rakenteen omaavat proteiinit käyvät läpi translaation, jonka jälkeen ne kuljetetaan solulimakalvostolle. Nämä proteiinit kykenevät liikkumaan solulimakalvostolta Golgin laitteeseen. Tällä reitillä viruksen genomit kapseloidaan N-proteiinin toimesta ja muokataan valmiiksi virioneiksi. Valmiit virionit kuljetetaan solun pinnalle ja vapautetaan eksosytoosin avulla ulos solusta. Joidenkin koronavirusten virionien vaippa sisältää kolmen virusproteiinin (S, M ja E) lisäksi myös hemagglutiniiniesteraasia (HE).

2.3 Koronavirukset eri lajeilla

Yleensä koronavirukset aiheuttavat sairastumisen vain yhdessä lajissa. Tyypillisesti koronavirukset aiheuttavat hengityselinsairauksia tai suolistosairauksia, mutta ne voivat myös aiheuttaa

hepatiittia, peritoniittia eli vatsakalvon tulehdusta, munuaistulehdusta, sydänlihastulehdusta ja neurologisia tai immunologisia häiriöitä (Holmes, 1999). Koronaviruksia esiintyy myös eläimillä, kuten sioilla, kanoilla, lehmillä, kissoilla ja koirilla (Jahangir ym., 2020). Kotieläimillä onkin merkittävä rooli väli-isäntänä, joka mahdollistaa viruksen siirtymisen eläimestä ihmiseen. Lepakoita pidetään ihanteellisina CoV-geenipoolin luonnollisina varastoina, koska niissä virus pystyy kehittymään ja leviämään laajalle alueelle. Koronaviruksista alfa- ja beetakoronavirukset tartuttavat nisäkkäitä, kun taas gamma- ja deltakoronavirukset tartuttavat lintuja. Virukset on nimetty niiden luonnollisen isännän mukaan. Esimerkkejä eläimillä esiintyvistä koronaviruksista ovat naudan koronavirus BCoV, kalkkunan kennokoronavirus TCoV, sian hengitysteiden koronavirus CCoV ja kissan suolistosairaus FeCoV (Holmes, 1999).

Chen ym., (2020) mukaan ennen vuotta 2019 tiedettiin vain kuusi CoV-virusta, jotka pystyvät tarttumaan ihmisiin ja aiheuttavan hengityselinsairauksia. Nämä virukset ovat alfakoronaviruksiin kuuluvat HCoV-229E ja HCoV-NL63 ja beetakoronaviruksiin kuuluvat HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ja MERS-CoV. Näistä viruksista HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ja HCoV-HKU1 aiheuttavat ihmisessä yleensä lieviä ylähengitysteiden oireita ja ne voivat aiheuttaa vakavan infektion vain pikkulapsille ja vanhuksille. SARS-CoV ja MERS-CoV ovat taas viruksia, jotka voivat aiheuttaa vakavan oireyhtymän alahengitysteissä. Aiemmin mainittujen beetakoronavirusten lisäksi niiden kanssa samaan alaheimoon kuuluvat SARS-CoV-2 ja lepakoiden Bat-SL ZXC21 ja Bat-SL ZC45.

3. SARS-CoV

De Wit ym., (2016) mukaan SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) eli äkillinen vakava hengitystieoireyhtymä aiheutti pandemian maapallolla vuonna 2003. Virus on uudenlainen koronavirus, joka on peräisin villieläimiltä. SARS-CoV levisi ihmisiin naamaripalmunäädän (*Paguma larvata*) ja todennäköisesti myös muiden eläinten kautta elävien eläinten markkinoilla Kiinassa. Virus on kuitenkin syntynyt lepakoiden SARS:iin liittyvien koronavirusten rekombinaatioiden seurauksena. Pandemia levisi maapallolle 2003, mutta geneettisten analyysien perusteella lajirajan ylittävä tartunta on tapahtunut vuoden 2002 lopulla. SARS-koronaviruksen genomien rakenne, geenien ekspressio ja proteiinien rakenne ovat samankaltaisia, kuin muilla koronaviruksilla. SARS-

koronaviruksen genomi sisältää useita avoimia lukukehyksiä, jotka voivat vaikuttaa sen virulenssiin.

SARS-CoV kuuluu *Coronaviridae*-heimoon ja sillä on poikkeuksellisen suuri RNA-genomi koronavirusten tapaan. Kuten kaikilla *Nidovirales*-luokan viruksilla myös SARS-koronaviruksella on tehokas koodausstrategia, missä kaksi kolmasosaa viruksen RNA:sta muutetaan kahdeksi polyproteiiniksi ja loput transkriptioitaan subgenomiseksi mRNA:ksi. Kaksi polyproteiinia, pp1a ja pp1ab koodaavat 16 ei-rakenteellista proteiinia nsp1-nsp16, jotka muodostavat viruksen replikaasitranskriptiokompleksin. Viruksen piikkiglykoproteiini sitoutuu angiotensiiniä konvertoivaan entsyymi 2:een (ACE2) (de Wit ym., 2016).

4. MERS-CoV

De Wit ym., (2016) mukaan MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) eli Lähi-Idän hengitysoireyhtymää aiheuttava koronavirus voi aiheuttaa vakavia hengityselinsairauksia ihmisillä. Tauti puhkesi Saudi-Arabiassa vuonna 2012. Tauti levisi myös Arabian niemimaan ulkopuolisiin maihin tartunnan saaneiden henkilöiden matkustamisen seurauksena. Virus tunnettiin ensin nimellä HCoV-EMC, mutta se nimettiin myöhemmin uudelleen MERS-CoV:iksi. MERS-CoV kuuluu *Coronaviridae*-heimoon, jolloin sillä on myös suuri genomi ja tehokas koodausstrategia, niin kuin SARS-koronaviruksella. Toisin kuin SARS-CoV, MERS-CoV:n piikkiglykoproteiini sitoutuu solureseptoriin nimeltä dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP4).

Lepakot kantavat laajaa valikoimaa koronaviruksia, kuten MERS-koronavirusta. MERS-CoV on C-linjan beetakoronavirus, jolloin se on läheistä sukua muille C-linjan beetakoronaviruksille, kuten *Tylonycteris pachypus* lepakon koronavirukselle (Ty-Bat-CoV-HKU4) ja *Pipistrellus abramus* lepakon koronavirukselle (Pi-Bat-Cov-HKU5). MERS-koronaviruksen genomien analyysin perusteella tiedetään, että *RdRp*- ja *S*-geenien aminohapot ovat 70 % identtisiä Ty-Bat-CoV-HKU4 ja Pi-Bat-CoV-HKU5 kanssa (Chan ym., 2013). MERS-CoV kantavirus levisi ihmiseen kuitenkin dromedaareista (*Camelus dromedarius*), jotka toimivat viruksen väli-isäntinä. Ihmisten välillä MERS-CoV leviää pääasiassa sairaaloiden välityksellä. Koska dromedaarit kantavat MERS-koronavirusta, infektoituneiden kamelien läsnäolo ihmisten lähellä aiheuttaa jatkuvaa zoonoottista leviämistä, ja siksi se aiheuttaa edelleen infektioita ihmisissä (Cui ym., 2019).

Viruksen zoonoottisuus on voitu todistaa solulinjojen herkkyytutkimuksissa, joissa selvisi viruksen kykenevän replikoitumaan lepakon, kädellisen, sian ja kanin solulinjoissa (Chan ym., 2013).

Chan ym., (2013) mukaan MERS-CoV-infektioista ihmisillä tiedetään vain vähän, mutta uskotaan, että viruksen patogeenin taustalla ovat samanlaiset mekanismit, kuin SARS-koronaviruksen patogeenin taustalla. Virusta esiintyy pääasiassa hengityselimissä ja usein vakavan tautimuodon saavilla potilailla esiintyy muita sairauksia tai immunosuppressiota eli immuunivasteen heikentymistä. Poiketen SARS-koronaviruksesta, MERS-CoV replikoituu keuhkokudosten lisäksi myös keuhkoputkissa. MERS-CoV voi aiheuttaa ihmisille keuhkokuumetta sekä munuaisten vajaatoimintaa. Taudin eteneminen on melko samanlaista SARS-CoV ja MERS-CoV tapauksissa, mutta MERS-koronavirus on aiheuttanut näistä kahdesta enemmän kuolemia.

5. SARS-COV-2

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) eli vakava akuutti hengitystieoireyhtymä koronavirus 2 aiheuttaa vuonna 2019 puhjennutta COVID-19-tautia, joka on aiheuttanut tähän asti eniten kuolemia muihin koronavirusryhmiin verrattuna. SARS-CoV-2 on seitsemäs tunnettu koronavirus, joka voi tartuttaa ihmisiä (Wu ym., 2020). COVID-19-taudin oireet vaihtelevat oireettomasta infektiosta keuhkokuumeeseen, joka voi johtaa hengitysvajaukseen, septiseen sokkiin, elinten vajaatoimintaan ja jopa kuolemaan. Yleisimpiin oireisiin COVID-19-sairaudessa kuuluvat kuitenkin hengitysvaikeudet, kuume ja yskä (Leyser ym., 2021). Virus voi myös tarttua ja replikoitua ihmisen haimassa, mikä heikentää insuliinin eritystä. Erityisen alttiita infektiolle ovat alempien hengitysteiden eli keuhkoputkien epiteelisolut. Sairauden riskiryhmään kuuluvat yli 65-vuotiaat ja ne henkilöt, joilla esiintyy diabetesta, lihavuutta sekä sydän- ja verisuonisairauksia (Johansson ym., 2021).

Sekvenssianalyysin avulla on saatu selvitettyä, että SARS-CoV-2:lla on *Nidovirales*-viruksista suurin genomi, sillä sen genomi on kooltaan 30 kiloemästä (Al-Qahtani ym., 2020). Samoin kuin SARS- ja MERS-koronavirusten kohdalla SARS-CoV-2:n genomi koodaa suurelta osin ei-rakenteellisia virusproteiineja, kuten 3-kymotrypsiinin kaltaista proteaasia, helikaasia, RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia ja rakenteellisia proteiineja, kuten piikki glykoproteiinia (Leyser ym., 2022). SARS-CoV-2 on läheisempää sukua SARS-koronavirukselle kuin MERS-koronavirukselle. Niiden genomit vastaavat toisiaan 80 %, kun vastaavuus SARS-CoV-2:n ja MERS-CoV:n välillä on vain 50 %.

Fylogeneettisen puun perusteella SARS-CoV-2 on kuitenkin läheisempää sukua lepakoiden koronavirusten (ZC45 ja ZXC21) kanssa, kuin SARS-CoV:n kanssa (Hu ym., 2021). SARS-CoV-2:n tiedetään levinneen lepakoista väli-isännän kautta ihmiseen, mutta viruksen väli-isäntää ei ole pystytty selkeästi todistamaan. Muurahaiskäpyä tulee pitää mahdollisena väli-isäntänä, koska sen koronaviruksen samankaltaisuus SARS-CoV-2:n kanssa on noin 85–92 % (Lam ym., 2020).

6. Koronavirusten leviäminen

Koronavirusten siirtyminen ihmisestä toiseen tapahtuu pääasiassa pisaratartuntana.

Koronavirukset hyödyntävät piikkiproteiinejaan solujen reseptoreihin sitoutuessaan. DPP4- ja ACE2-reseptorit ilmentyvät ihmisen hengitysteiden epiteelissä, keuhkojen parenkyymissä, ja hermokudoksessa (MacLean et al., 2020). Koska ACE2-reseptoreita esiintyy monissa kudoksissa, kuten aivoissa, pidetään sitä osana mekanismia, joka johtaa neurologisiin komplikaatioihin (Leyser ym., 2021). Molempia reseptoreita esiintyy myös verisuonten endoteelissä, mukaan lukien aivojen verenkierron endoteelisolut. SARS-CoV-2 pystyy tartuttamaan suoraan endoteelisoluja in vivo tehdyissä tutkimuksissa. Ihmisen koronavirukset aiheuttavat hermosolujen tropismia, mutta virusten pääsy aivoihin on vielä osittain epäselvää. Koronavirusten uskotaan pääsevän keskushermostoon joko hermosolujen ja niiden aksonien välityksellä tai verenkierron kautta. (MacLean et al., 2020)

6.1 Koronavirusten tunkeutuminen soluun

Leyser ym., (2021) mukaan MERS-koronaviruksen soluun pääsyyn osallistuu dipeptidyylipeptidaasi-4 (DPP-4) reseptori. SARS-CoV ja SARS-CoV-2 käyttävät ihmisen soluun tunkeutuessaan samaa primaarisen solun tuloreseptoria ACE2. Tällä reseptorilla on tärkeä rooli verenpaineen säätelyssä ja ateroskleroosin vastaisissa mekanismeissa. SARS-CoV-2 piikkiproteiinilla on kuitenkin reseptoria sitova domeeni, jolla on vahvempi sitoutumisaffiniteetti ACE2-reseptoriin kuin SARS-CoV piikkiproteiinilla. Tämä selittää mahdollisesti SARS-CoV-2:n tehokkaamman leviämisen. Virusten piikkiproteiinien fuusioitumista ACE2-reseptoriin helpottavat tyypin II transmembraaniset seriiniproteaasit (TMPRSS2). ACE2-reseptorin normaalin toiminnan heikkeneminen viruksen soluun tunkeutumisen jälkeen johtaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) säätelyn heikkenemiseen ja tulehdustapahtumien sarjaan, joka aiheuttaa keuhkokuumetta, vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää, monielinten vajaatoimintaa

ja jopa kuolemaa (Karimi ym., 2020). Hengitysteiden lisäksi viruksen on tutkittu leviävän myös muihin kudoksiin. Muut kudokset ovat alttiita infektoitumiselle, jos niissä ilmenee samanaikaisesti ACE2-reseptori ja TMPRSS2. ACE2 ilmentyminen voi kuitenkin jo yksinään olla riittävä tekijä solun infektoitumiselle, jos virusten sisäänpääsyä avustavat jotkin korvaavat proteaasit (Johansson ym., 2021).

6.2 Koronavirusten leviämistavat keskushermostoon

Eri virusten geneettistä materiaalia voidaan havaita hermoston kudostenäytteistä, kuten aivoselkäydinnesteestä ja aivoista, mikä viittaa virusten kykyyn tunkeutua suoraan hermostoon ja kykyä aiheuttaa hermovaurioita (Wu ym., 2020). HCoV:n aiheuttaman keskushermoston infektion mahdollistavat leviämisreitit tapahtuvat hajushermon kautta hippokampukseen tai hypotalamukseen, hengitysteiden transneuronaalisen leviämisen, hematogeenisten reittien tai immuunijärjestelmän kautta. Potilaiden jo olemassa olevat sairaudet, kuten diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet ja kohonnut verenpaine lisäävät todennäköisyyttä koronavirusten pääsyyn keskushermostoon (MacLean ym., 2020).

MacLean ym. (2020) mukaan koronavirusten pääsystä keskushermostoon on esitetty monia eri vaihtoehtoja. Yhden reitin keskushermostoon on ehdotettu tapahtuvan hajuaistin hermojen infektoitumisen kautta. Viruksen leviäminen etenee hajuaistinsolujen kautta hajukämiin, josta se leviää useille aivojen alueille. Neuroinvaasio hajuaistin sensorisissa neuroneissa voi osittain selittää SARS-CoV-2-infektion aiheuttaman haju- ja makuaistin häviämisen. Tämä hajureitti on kuitenkin kyseenalaistettu, koska ihmisen hajuepiteelin aistineuroneista puuttuu vaadittavat viruksen pääsyreseptorit.

Koronavirukset voivat levitä keskushermostoon myös hematogeenisten reittien kautta, jossa virus leviää elimiin, kuten aivoihin verenkierron kautta (Johansson ym., 2021). SARS- ja MERS-koronavirusten on osoitettu infektoivan endoteelisoluja ja sileitä lihaksia aivojen mikroverisuonissa, jotka ilmentävät ACE2- ja DPP4-reseptoreja. Tätä kautta ne voivat päästä veri-aivoesteen endoteelisoluihin ja keskushermostoon. Tämä johtaa suoraan neuroinvaasioon. SARS-CoV-2 pystyy sitoutumaan suoraan veri-aivoesteen endoteelisoluihin, mikä johtaa myös suoraan neuroinvaasioon (MacLean ym., 2020). Herminvaasiossa hematogeenisiä reittejä tukee ACE2-reseptorin ilmentyminen endoteelisoluissa, perisytyteissä, astrozytyteissä ja aivokammion

epiteelissä (Johansson ym., 2021). COVID-19-taudin saaneilla aikuispotilailla on todettu kehittyvän tulehdusta edistävä sytokiinivaste, mikä aiheuttaa veri-aivoesteen toimintahäiriöitä. SARS-CoV-infektion jälkeen neuroinflammatoriset sytokiinit muuttavat MMP-9 proteiinien aktiivisuutta, mikä altistaa infektoituneiden immuunisolujen leviämiseksi. Potilailla, joilla esiintyy jo ennen infektiota toimintahäiriöitä veri-aivoesteessä, on suurempi riski viruksen leviämiseksi keskushermostoon. Erityisesti mikroverenkierron ja veri-aivoesteen häiriöt ovat yhteisiä sairauksille, jotka liittyvät koronavirusinfektioiden vakavuuteen ja neurologisiin oireisiin. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi diabetes, verenpainetauti ja aivoverenkiertohäiriö. Veri-aivoesteen vaurio edistää tartunnan saaneiden immuunisolujen ekstravasaatiota eli veren purkautumista verenkierrosta aivoihin (MacLean ym., 2020).

Maclean ym., (2020) mukaan koronavirukset voivat päästä verenkiertoon myös hengitysteiden kautta keuhkojen transneuronaalisen leviämisen johdosta. Keuhkojen infektoituminen voi aiheuttaa tartunnan immuunisoluissa, kuten monosyyteissä. Infektoituneet monosyytit voivat taas päästä veri-aivoesteeseen. Virukset voivat tunkeutua keskushermostoon myös tarttumalla aivokammion veri-aivoesteen epiteelisoluihin. Myös immuunisysteemin roolia potilaiden altistumisessa neuroinvaasioon on tutkittu, sillä SARS-CoV viruspartikkeleita on löytynyt kuolleiden ihmisten lymfosyyteistä ja imusolmukkeista. Aivokalvot saattavat edustaa tartunnan saaneiden immuunisolujen leviämistä keskushermostoon.

7. Neurologiset vaikutukset

Monet virusinfektiot voivat aiheuttaa vakavia vaurioita hermoston rakenteelle ja toiminnalle. Neurologisista oireista yleisimmät ovat päänsärky, luustolihasvauriot sekä neuropsykiatriset oireet. Vähemmän yleisiä oireita ovat tajunnan häiriöt, kuten akuutti enkefalopatia ja kooma, hajuaistin häiriöt eli anosmia ja makuaistin häiriöt eli ageusia sekä aivoverenkierron häiriöt, johon kuuluvat aivohalvaus ja aivoverenvuoto. Harvinaisimpia oireita ovat epilepsia, Guillain-Barrén oireyhtymä, enkefaliitti ja neuropatiat. Neurologisten oireiden ilmentymisen mahdolliset patogeneettiset mekanismit vaihtelevat eri sairauksien välillä (Laakso ym., 2021). Yleisimmät ja tärkeimmät koronavirusten infektiotyypit, joihin liittyy hermostovaurioita ovat SARS-CoV, MERS-CoV ja SARS-CoV-2 (Wu ym., 2020). Näiden koronavirusten neurologisista oireista käsitellään tässä

tutkimuksessa tarkemmin hermokudosvauriot, aivoverenkiertohäiriöt, enkefaliitti, enkefalopatia, anosmia ja Guillain-Barrén oireyhtymä.

7.1 SARS-CoV-infektion neurologiset vaikutukset

Johansson ym., (2021) ja Wu ym., (2020) mukaan SARS-CoV-epidemian tiedetään aiheuttavan monia neurologisia oireita, kuten kouristelua, aivoinfarktia, aivohalvausta, enkefaliittia ja polyneuropatiaa eli ääreishermoston toiminnan rappeutumista. SARS-koronavirukseen kuolleiden potilaiden ruumiinavaukset vahvistavat viruksen esiintymisen aivoissa, koska viruspartikkeleita on löytynyt esimerkiksi hypotalamuksesta ja aivokuoren neuroneista. Ruumiinavaustutkimuksissa on havaittu viruksen aiheuttavan aivoturvotusta ja aivokalvon verisuonten laajenemista. Lisäksi aivoissa on havaittu monosyyttien ja lymfosyyttien imeytymistä suonen seinämiin, hermosolujen iskeemisiä muutoksia sekä hermosäikeiden demyelinisaatiota. Ihmisillä on havaittu myös merkkejä SARS-CoV:n aiheuttamasta neurotropismista. Viruksen neurotropismi aiheuttaa erilaisia muutoksia keskushermostoon neuronien infektoitumisen kautta. Keskushermoston muutokset johtavat taas erilaisiin neurologisiin muutoksiin. SARS-CoV-epidemia on kuitenkin aiheuttanut vain rajoitetun määrän havaittuja neurologisia vaikutuksia, jonka vuoksi SARS-virusten ja neurologisten komplikaatioiden välinen suhde on kyseenalaistettu.

Johansson ym., (2021) artikkelin tutkimuksissa on todistettu SARS-CoV:n aiheuttavan neuroinflammaatiota, eli keskushermoston kroonista tulehdustilaa. Potilailla, joilla viruksen aiheuttama aivotulehdus johti kuolemaan, havaittiin myös aivojen turvotusta ja aivorungon tyrää. Vuosina 2007–2008 tehdyissä Johansson ym., (2021) artikkelin tutkimuksissa tutkittiin SARS-CoV:in vaikutuksia patogeenisillä hiirillä. Tutkimuksessa käytetyt hiiret olivat siirtogeenisiä ihmisen ACE2-reseptorille, jolloin ne infektoituivat SARS-koronaviruksesta. Hiirillä viruksen aiheuttama infektio eteni nopeasti niiden kehossa ja johti lopulta infektoituneiden hiirten kuolemaan. Tutkimuksissa havaittiin viruksen pääsyn aivoihin tapahtuvan hajuaistinsolujen kautta. Transneuronaalinen leviäminen etenee hajuaistinsolujen kautta hajukäämiin, jonka kautta virus pystyy leviämään useille aivojen alueille. Viruksen havaittiin aiheuttavan muutoksia pääasiassa hiirten talamukseen ja aivorunkoon. Hiirillä havaittiin myös sytokiinien ja kemokiinien lisääntymistä aivoissa ja keuhkokudoksissa.

7.2 MERS-CoV-infektion neurologiset vaikutukset

Wu ym., (2020) toteavat, että joka viidennellä potilaalla, jolla on todettu MERS-CoV-infektio, esiintyy neurologisia oireita. Viruksen aiheuttamia neurologisia oireita ovat tajunnan häiriöt, halvaus, iskeeminen aivohalvaus, Guillain-Barrén oireyhtymä ja polyneuropatia. Erikoisena piirteenä MERS-koronaviruksella on se, että sen neurologisiin komplikaatioihin ei liity hengitysoireita. Virus pääsee isäntäsoluihin DPP4-reseptorin kautta, jota esiintyy hengitysteissä, munuaisissa, ohutsuolessa, maksassa ja immuunijärjestelmässä. Vaikka DPP4-reseptorin ilmentyminen on vähäistä keskushermostossa, MERS-koronaviruksen esiintymisestä ihmisen aivoissa on raportoitu useita kertoja. Lisäksi jotkin solulinjoilla tehdyt tutkimukset osoittavat joidenkin elimien olevan alttiimpia MERS-CoV-infektioille, mukaan lukien hengitystiet ja hermosolut.

MacLean ym., (2020) mukaan MERS-CoV-potilaille tehdyssä magneettikuvauksessa havaittiin laajoja kaksipuoleisia vaurioita valkoisessa aineessa, aivokuorenalaisella alueella, basaalisissa ganglioissa, aivokurkiaisessa, aivosillassa, pikkuaivoissa ja ylemmässä kaulanpuoleisessa selkäytimessä. Samoin kuin SARS-koronaviruksen tapauksessa, MERS-CoV-epidemia on aiheuttanut vain rajoitetun määrän havaittuja neurologisia vaikutuksia, jonka vuoksi viruksen ja neurologisten komplikaatioiden välinen suhde on kyseenalaistettu.

Johansson ym., (2021) kertovat siirtogeenisten hiirten käytön eläinkokeissa osoittaneen MERS-CoV:n leviävän aivoihin hajuhermojen kautta. Aivoissa virus leviää talamukseen ja aivorunkoon, jotka ovat herkkiä MERS-CoV-infektioille. Tutkimuksissa käytetyiltä hiiriltä viruspartikkeleita löytyi vain aivoista, mikä osoittaa keskushermoston infektion olevan johtava syy tartunnan saaneiden hiirten korkeaan kuolleisuuteen.

7.3 SARS-CoV-2-infektion neurologiset vaikutukset

Lähes aina esiintyvien hengitysoireiden lisäksi noin 40 prosenttia COVID-19 sairastuneista potilaista saa joitain neurologisia oireita, kuten päänsärkyä ja tajunnanhäiriöitä.

Ruumiinavausraporteissa on oireiksi paljastunut myös aivokudoksen turvotusta ja hermosolujen rappeutumista. Lisäksi on raportoitu enkefaliitista, anosmiasta, ageusiasta ja Guillain-Barrén oireyhtymästä. Anosmiaa esiintyy 47 % potilaista ja ageusiaa 85 % potilaista. Vakavampia oireita, kuten aivohalvausta ja Guillain-Barrén oireyhtymää on havaittu vähemmän. Monilla potilailla

havaitaan myös kohonneita aminotransferaasi, aspartaatti aminotransferaasi-, kreatiini-kinasi- ja sytokiinitasoja. Tautiin vakavasti sairastuneille kehittyy hermosto-oireita todennäköisemmin, kuin potilaille, joilla tauti ei puhkea yhtä rajusti (Wu ym., 2020). Mielenkiintoisena seikkana COVID-19 aiheuttamista neurologisista seurauksista on se, että Guillain-Barrén oireyhtymän ja enkefaliitin kohdalla viruksen yleisimmät oireet, yskä ja keuhkokuume puuttuvat monissa raportoiduissa tapauksissa. Nämä todisteet viittaavat siihen, että neurologiset oireet voivat olla COVID-19-taudin ensisijainen piirre (Johansson ym., 2021).

SARS-CoV-2 aiheuttama koronavirusinfektio voi aiheuttaa neurologisia oireita myös lapsille. MacLean ym., (2020) mukaan alle 10-vuotiaiden lasten osuus tapauksista on kuitenkin alle yhden prosentin. Lapsilla sairauden kulku on yleensä lievempi, kuin aikuispotilailla, mutta uudet tapaussarjat (case series) kuvaavat vakavia neurologisia oireita myös lasten keskuudessa. Oireet ovat lapsilla samanlaisia, kuin tartunnan saaneilla aikuispotilailla ja ne voivat liittyä sekä keskushermostoon.

Johansson ym., (2021) esittävät transkriptioanalyysien avulla tutkimuksissa selvinneen ACE2-reseptorin ilmentyvän useissa eri neuronityypeissä. Sen ekspresion on havaittu olevan erityisen koholla aivokammien suonikalvoissa ja sitä löytyi myöskin aivokammion vasemman ja oikean sivukammion oligodendrosyyteistä ja astrosyyteistä. Vaikka ACE2-reseptorin ekspresio on aivoissa alhaisempi kuin keuhkoissa, voi aivokudoksen suora SARS-CoV-2-infektio olla silti mahdollinen. Virus pystyy tartuttamaan monia solutyyppejä keskushermostosta in vitro-olosuhteissa. Viruksen partikkeleita löydettiin neuronien sytoplasmasta, mikä on todiste SARS-CoV-2 neurotropismista. Nämä solut ilmensivät ACE2-reseptoreita, mutta ne eivät ilmentäneet ollenkaan TMPRSS2 proteaasia. TMPRSS2 ilmentymättömyys voidaan kuitenkin selittää muiden proteaasien läsnäololla. On kuitenkin muistettava, että elävässä ihmisessä veri-aivoeste suojaa osittain keskushermostoa veren välityksellä leviäviltä viruspartikkeleilta.

7.4 Hermosolujen rappeutuminen ja hermokudosvauriot

Johansson ym., (2021) mukaan COVID-19 potilailla on dokumentoitu merkittäviä hermokudosvaurioita. Kohtalaisen tai vaikean COVID-19 muodon sairastuneilla potilailla keskushermoston veriplasman markkerien (GFAP ja NFL) määrät ovat kohonneet verrattuna terveeseen vastaavaan ikäryhmään. Markkerien määrän lisääntyminen kertoo astrosyyttien

aktivoitumisesta tai vaurioitumisesta sekä aksonin sisäisestä vauriosta. Kun virus on saavuttanut hermokudoksen se voi laukaista neuroinflammatorisen vasteen, joka johtaa hyperaktiivisuuteen, neurorappeumaan ja kuolemaan. Vielä on kuitenkin epäselvää, onko keskushermoston solujen vaurio seurausta keskushermoston suorasta neuroinvaasiosta vai immuuni/tulehdusvälitteisestä vauriosta, koska tutkimukset on tehty pääasiassa in vitro-olosuhteissa.

Johansson ym., (2021) tutkivat SARS-CoV-2 vaikutusta aivoihin infektoimalla aivojen organoideja. Organoidit ovat kasvatusalustalla, kantasoluista tuotettuja aivojen mallinnuksia. Ihmisen aivojen organoidissa virus johtaa hermosolujen kuolemaan. Virus voi myös replikoitua organoidissa solukoneiston avulla. Tartunnan saaneilla soluilla oli parantunut metabolinen aktiivisuus, mikä johti ympäröivien ja terveiden solujen hypoksiaan eli hapenpuutteeseen. Nämä havainnot tukevat mahdollisuutta suoraan ACE2 riippuaiseen hermotulehdukseen ja hermoston infektoitumiseen.

7.5 Aivoverenkiertohäiriöt

Wu ym., (2020) mukaan aivoverenkiertohäiriöihin kuuluvat iskeeminen aivohalvaus sekä aivoverenvuoto. Akuutit aivoverenkiertohäiriöt ovat yksi yleisimmistä ja vakavimmista neurologisista komplikaatioista, COVID-19 potilailla. Virukset voivat aiheuttaa ACE2-reseptoreihin sitoutuessaan kohonnutta verenpainetta ja lisätä sitä kautta aivoverenvuodon riskiä. Epäillään, että seinämän repeämisen mukana tapahtuva sytokiinimyrsky saattaa olla syynä verenvuotokohtauksiin. Lisäksi SARS-CoV-2 piikkiproteiini voi olla vuorovaikutuksessa hiussuonien ACE2-reseptorien kanssa ja sitä kautta vahingoittaa veri-aivoestettä ja päästä keskushermostoon verisuonien kautta.

In vitro olosuhteissa tehdyt tutkimukset osoittavat veri-aivoesteen olevan herkkä SARS-CoV-2 piikkiproteiinille. Piikkiproteiinin indusoimat muutokset veri-aivoesteessä viittaavat viruksen kykyyn olla vuorovaikutuksessa endoteelisolujen kanssa, joilla on tulehdusta edistäviä vaikutuksia. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia todistamaan vuorovaikutus viruksen ja endoteelisolujen välillä (Johansson ym., 2021). Joillakin COVID-19-tautiin sairastuneilla potilailla on myös raportoitu epileptisiä kohtauksia. Kohtaukset voivat johtua veri-aivoesteen toimintahäiriöistä ja neuroinflammatorisesta vasteesta. Kouristusten jälkeen potilailla todettiin kohonneita CSF-MMP-arvoja, jotka liittyvät veri-aivoesteen vuotoon. MERS-CoV-potilailla aivoverenvuoto on hyvin harvinaista (MacLean ym., 2020).

Koronavirusten (SARS-CoV, MERS-CoV ja SARS-CoV-2) aiheuttaman aivohalvauksen epäillään johtuvan immuunijärjestelmän yliaktivoitumisesta. Koronavirus aiheuttaa makrofagien aktivoitumisen, mikä johtaa sytokiinien määrän nousuun. Tästä aiheutuva niin kutsuttu sytokiinimyrsky laukaisee hyperinflammatorisen tilan, joka taas vaikuttaa verisuoniin ja koko kehon homeostasiaan aiheuttaen protromboottisen tilan. Protromboottinen tila on tulehdusta edistävä tila, joka johtaa monielinvaurioihin (Karimi ym., 2020). Iskeemisen aivohalvauksen todennäköisyys on kahdeksan kertaa suurempi COVID-19-potilailla verrattuna influenssa potilaisiin. SARS-CoV-potilailla on todettu yhteensä viisi tapausta, johon on liittynyt iskeeminen aivohalvaus (MacLean ym., 2020).

7.6 Enkefaliitti

Enkefaliitti tarkoittaa patogeenien aiheuttamaa tulehdusta aivojen parenkyymissä, joka johtaa hermosolu- ja hermokudosvaurioihin. Yleisiä oireita enkefaliitissa ovat päänsärky, kuume, oksentelu, kouristelu ja tajunnanhäiriöt. Vaikka SARS-CoV ja SARS-CoV-2 aiheuttama enkefaliitti on varsin harvinainen, on siitä raportoitu useissa artikkeleissa. SARS-CoV-2 on vahvistettu esiintyvän COVID-19-potilaiden selkäydinnesteessä, mikä todistaa viruksen aiheuttavan enkefaliittia (Wu ym., 2020). Enkefaliitin patogeneesin epäillään liittyvän immuunivälitteisiin komplikaatioihin viruksen infektion jälkeen (Laakso ym., 2021).

7.7 Aivojen toimintahäiriöt

Lähes 40 % COVID-19-potilaista saa aivojen toimintahäiriön oireita, kuten päänsärkyä ja tajunnanhäiriöitä. Tarttuva toksinen enkefalopatia viittaa aivojen toimintahäiriöön, joka aiheutuu aineenvaihdintahäiriöistä ja hypoksiasta (Wu ym., 2020). Toisten tutkijoiden mielestä enkefalopatia on taas sytokiinimyrskyn ja veri-aivoesteen vaurion aiheuttamaa (Bridwell ym., 2020). Taudin kliiniset oireet ovat moninaisia. Lievän taudin sairastavilla potilailla esiintyy muun muassa päänsärkyä, dysforiaa ja mielenterveyshäiriöitä. Vakavasti sairailta potilailla taas kehittyy tajunnan menetyksiä, koomaa ja halvaantumista. Akuutti virusinfektio on tärkein taudin puhkeamiseen vaikuttava tekijä ja COVID-19-potilaat kärsivät usein vaikeasta hypoksiasta ja viremiasta eli veressä olevista viruspartikkeleista, jotka voivat aiheuttaa toksista enkefalopatiaa. (Wu ym., 2020). Enkefalopatiaa on todettu esiintyvän myös koronaviruksen infektoituneilla lapsilla

(MacLean ym., 2020). Näiden havaintojen perusteella tiedetään, että COVID-19 voi aiheuttaa tarttuvaa toksista enkefalopatiaa, mutta lisää tutkimuksia tarvitaan silti yksityiskohtaisemman tiedon saamiseksi (Wu ym., 2020).

7.8 Anosmia

Johansson ym., (2021) mukaan anosmia eli kyvyttömyys haistaa on yksi yleisin neurologinen oire COVID-19-taudissa. Toisin kuin tavallisessa flunssassa, COVID-19 aiheuttamaan anosmiaan ei liity nuhaa tai nenän tukkoisuutta, jonka vuoksi oire viittaa patogeneesiin, joka vaikuttaa suoraan kemosensooriin elimiin. Hajuepiteelin solujen infektiota vaatii yleensä ACE2- ja TMPRSS2-reseptorien ilmentymistä. Julkisesti saatavilla olevista tietokannoista eikä ruumiinavauksissa otetuista hajuepiteelien näytteistä löydy kahden pintaproteiinin ilmentymistä hajuneuroneissa. Useimmat Johansson ym., (2021) artikkelin tutkimukset viittaavat siihen, että ACE2-reseptori ei ilmenisi hajukämin neuroneissa tai keskushermoston perisyhteissä. Tämän vuoksi SARS-CoV-2 ei pysty infektoimaan suoraan hajuepiteelin ei-neuronaalisia soluja. Yhden kyseisen artikkelin tutkimuksen mukaan SARS-CoV-2 pystyy kuitenkin infektoimaan hajuneuroneja ihmisen hajuepiteelissä neuropiliini-1-reseptorin (NRP1) avulla. Tämä reseptorin oletetaan sallivan viruksen pääsy hajuepiteelin soluihin. Tämän vuoksi hajuneuronien suoraa virsuinfektiota tulisi pitää mahdollisena mekanismina COVID-19 aiheuttamaan anosmiaan.

7.9 Guillain-Barrén oireyhtymä

SARS-CoV-2 on todettu vaikuttavan ääreishermostoon Guillain-Barrén oireyhtymän (GBS) kautta. Guillain-Barrén oireyhtymä johtaa progressiiviseen ja symmetriseen lihashalvaukseen. Potilaiden oireet vaihtelevat lievistä alaraajojen heikkoudesta ja tuntohäiriöistä hengitys- ja kasvojen lihasten halvaantumiseen. Oireina esiintyy myös alaraajojen jännerefleksien heikkenemistä ja häviämistä. Oireyhtymän epäillään aiheutuvan aikaisemmista virusinfektioista, jotka johtavat vasta-aineiden muodostumiseen, jotka taas reagoivat ääreishermoston aksonien kanssa. Antigangliosidi autovasta-aineiden epäillään liittyvän potilaisiin, jotka saavat GBS:n COVID-19-taudin jälkeen. Taudin uskotaan johtuvan joko ACE2-reseptorin aiheuttamasta neuroinvaasiosta tai tulehdusmekanismista (Yakoby ym., 2021). Guillain-Barrén oireyhtymä voi ilmaantua sekä SARS-CoV-2-infektion jälkeen, että sen aikana ja se voi myös esiintyä potilailla, joilla ei ole havaittu

hengitystieoireita (Laakso ym., 2021). Myös aikaisempi koronavirusepidemia, MERS-CoV on yhdistetty GBS:n kehittymiseen (Yakoby ym., 2021).

7.10 Koronavirusten aiheuttamat poikkeavuudet vastasyntyneiden aivoissa

Leyser ym., (2021) artikkelin tutkimuksissa tutkittiin SARS-CoV-2, SARS-CoV ja MERS-CoV koronavirusten vaikutuksia sikiöiden ja vastasyntyneiden aivoissa. Artikkelin tutkimusten mukaan ei ole löydetty yhteyttä aivojen kehityksen poikkeavuuksista tai suoraa yhteyttä viruksen ja neurologisten poikkeavuuksien väliltä ihmisen alkioissa, sikiöissä tai vastasyntyneissä lapsissa. Artikkelin mukaan ainakaan vielä ei ole tutkimuksia, jotka todistaisivat koronavirukselle altistumisen raskauden aikana aiheuttavan aivojen epämuodostumia tai hermoston kehityshäiriöitä. SARS-CoV-2 käyttää soluihin tunkeutuessaan ACE2-reseptoria, mikä edistää ihmisen solujen infektiota. Koska trofoblastin ACE2-reseptorin RNA:n ekspressio on alhaista raskausviikkojen 6–14 välillä, on viruksen siirtyminen äidistä sikiöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana epätodennäköistä. SARS- ja MERS-koronavirustartunnan siirtymistä raskaana olevasta naisesta sikiöön ei ole dokumentoitu, vaikka näiden koronavirusten infektiot ovat johtaneet raskaana olevien äitien keuhkokuumeeseen, kuolemaan ja lasten ennenaikaiseen syntymiseen.

(Leyser ym., 2021) mukaan SARS-CoV ja MERS-CoV koronavirusten aiheuttamat infektiot raskaana olevilla naisilla liittyvät raskauskomplikaatioihin erityisesti äideillä, joilla on jo ennestään jokin sairaus. Tutkimuksessa raskaana olevista naisista, joilla esiintyi SARS-koronavirus, kuoli raskauden aikana 25 prosenttia. SARS-CoV-2:n ei tiedetä toistaiseksi johtaneen yhteenkään raskaana olevien naisten kuolemaan tai merkittäviin kliinisiin komplikaatioihin. SARS-CoV-2 tartunnan saaneiden raskaana olevien naisten sytokiinien tila ja hypertulehdus voivat kuitenkin teoriassa nostaa riskiä hermoston kehityshäiriöihin vastasyntyneillä lapsilla. Vielä ei voida todistaa suoraa korrelaatiota viruksen ja isännän immuunivasteen vaikutusmekanismien ja ihmisalkion kehittyvien hermoston esisolujen vaurioiden välillä. Tämän vuoksi SARS-CoV-2:n aiheuttamaa vakavaa raskaana olevan naisen hypoksiaa tulisi teoriassa pitää mahdollisena riskitekijänä lapsen ennenaikaiselle syntymiselle, kuolleen lapsen synnyttämiselle tai sikiön aivovauriolle. Tuloksista huolimatta varsinkin SARS-CoV-2:lle altistuneiden lasten kehityksen seuraaminen on tarpeellista, koska viruksella on ominaisuus tunkeutua ja infektoida hermostoa (Leyser ym., 2021).

8. Yhteenveto

Bakhtazad ym. (2021) mukaan Ihmisen koronaviruksilla tiedetään olevan neurotrooppisia ja hermo-invasiivisia ominaisuuksia. Ihmisten koronavirusten oletetaan olevan neurovirulentteja, koska ne vaikuttavat lyhyt- ja pitkäaikaisiin neurologisiin sairauksiin. Ihmisen koronaviruksen RNA:n läsnäolo keskushermostossa vahvistaa nämä väitteet. Virukset voivat yleensä päästä aivoihin ja selkäyttimeen hematogeenisten reittien kautta, mutta tiedetään, että koronavirus (HCoV) voi levitä myös hengitysteiden transneuronaalisten tai immuunijärjestelmän reittien kautta keskushermostoon. Koska virus voi säilyä aivoissa, oletetaan kroonisten neurologisten sairauksien lisäksi pitkäaikaisten jälkitautien olevan mahdollisia.

Laakso ym., (2021) kertovat artikkelissaan valtaosan koronavirusten tutkimuksista olevan tapauselostuksia tai pienen aineiston kohorttitutkimuksia, joiden perusteella on vaikea arvioida neurologisten vaikutusten ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä. Myös neurologisen oireen käsite vaihtelee eri tutkimuksissa ja mukaan on otettu välillä hyvin epäspesifisiä oireita, kuten huimaus, lihaskivut ja päänsärky. Neurologisten oireiden tutkiminen ja kartoitus ei ole myöskään ollut systemaattista, mikä johtaa vääristymään oireiden esiintyvyyksiluvuissa. Tutkimukset ovat keskittyneet sairaalassa hoidettuihin potilaisiin, jolloin osa sairastuneista on jäänyt tutkimusten ulkopuolelle.

Kolme suurta koronavirusepidemiaa, SARS-CoV, MERS-CoV ja SARS-CoV-2 osoittavat monia yhtäläisyyksiä neurologisissa ilmenemismuodoissa, mutta myös eroja. Vaikka suurin osa koronavirusten oireista keskittyy sydän- ja verisuonisairauksiin, keuhkoihin ja hematologisiin komplikaatioihin, on sairastuvuus ja kuolleisuus lisääntynyt neurologisten oireiden vuoksi (Karimi ym., 2020). Vielä on paljon epäselvyyksiä koronavirusten ja neurologisten yhteyksien välillä, eikä esimerkiksi tiedetä ovatko neurologiset oireet seurausta suorasta neurotropismista ja muista hermostoa vaurioittavista mekanismeista vai eivät. Lisää tutkimuksia tarvitaan myös todistamaan veri-aivoesteen rooli koronaviruksen patologiassa ja vuorovaikutus viruksen ja endoteelisolujen välillä (Johansson ym., 2021). Tässä tutkielmassa tarkasteltiin erilaisia neurologisia komplikaatioita, joita mainittiin useimmissa artikkeleissa.

Lähdeluettelo

- Al-Qahtani, W. S., Alneghery, L. M., Alqahtani, A. Q. S., Alkahtani, M. D., & Alkahtani, S. (2020). A review of comparison study between corona viruses (Sars-cov, mers-cov) and novel corona virus (COVID-19). *Teoksessa Revista Mexicana de Ingeniera Quimica* (Vol. 19). <https://doi.org/10.24275/rmiq/Bio1692>
- Bakhtazad, A., Garmabi, B., & Joghataei, M. T. (2021). Neurological manifestations of coronavirus infections, before and after COVID-19: a review of animal studies. *Journal of neurovirology*, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-01014-7>
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Teoksessa Viruses* (Vol. 4, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/v4061011>
- Bridwell, R., Long, B., & Gottlieb, M. (2020). Neurologic complications of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(7). <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
- Chan, J. F. W., Lau, S. K. P., & Woo, P. C. Y. (2013). The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: The “knowns” and “unknowns.” *Teoksessa Journal of the Formosan Medical Association* (Vol. 112, Issue 7). <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.05.010>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Teoksessa Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 4). <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Teoksessa Nature Reviews Microbiology* (Vol. 17, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Holmes, K. V. (1999). Coronaviruses (Coronaviridae). *Encyclopedia of virology*, 291. <https://doi.org/10.1006/rwvi.1999.0055>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Teoksessa Nature Reviews Microbiology* (Vol. 19, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Jahangir M.A, Muheem A., & Rizvi M.F. (2020). Coronavirus (COVID-19): History, Current Knowledge and Pipeline Medications. *International Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.31531/2581-3080.1000140>
- Johansson, A., Mohamed, M. S., Moulin, T. C., & Schiöth, H. B. (2021). Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *Teoksessa Journal of Neuroimmunology* (Vol. 358). <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577658>

- Karimi, L., Sales, C., Crewther, S. G., & Wijeratne, T. (2020). Acute Ischemic Stroke in SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2: Neurorehabilitation Implications of Inflammation Induced Immunological Responses Affecting Vascular Systems. Teoksessa *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.565665>
- Laakso, S., Myllykangas, L., & Hietaharju, A. (2021). COVID-19-infektion neurologiset ilmentymät. *Duodecim*, 137(8). <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16062.pdf>
- Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Tong, Y. G., Shi, Y. X., Ni, X. B., Liao, Y. S., Li, W. J., Jiang, B. G., Wei, W., Yuan, T. T., Zheng, K., Cui, X. M., Li, J., Pei, G. Q., Qiang, X., ... Cao, W. C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- Leyser, M., Marques, F. J. P., & do Nascimento, O. J. M. (2021). Potential risk of brain damage and poor developmental outcomes in children prenatally exposed to SARS-CoV-2: A systematic review. Teoksessa *Revista Paulista de Pediatria* (Vol. 40). <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020415>
- MacLean, M. A., Kamintsky, L., Leck, E. D., & Friedman, A. (2020). The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. Teoksessa *Fluids and Barriers of the CNS* (Vol. 17, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00216-1>
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Teoksessa *Brain, Behavior, and Immunity* (Vol. 87). <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Yakoby, J., Litvak, I., & Yu, E. (2021). Guillain-Barré Syndrome after Novel Coronavirus Disease 2019. *Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.03.022>