

## ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(1):135-137  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(1):135-137

### Ιοί και ψύχωση Από τις επιδημίες γρίπης στην πανδημία COVID-19

Θ. Κυζιρίδης

Ψυχιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Viruses and psychosis: From influenza epidemics  
to the COVID-19 pandemic

Abstract at the end of the article

**Λέξεις ευρητηρίου:** Γρίπη, Ιοί, COVID-19, Σχιζοφρένεια, Ψύχωση

Παρατηρήσεις για νευροψυχιατρικά συμπτώματα σε νοσήματα του αναπνευστικού χρονολογούνται ήδη από τη γερμανική επιδημία γρίπης του 1385. Κατά την επιδημία γρίπης του 1918 περιγράφηκε συσχέτιση μεταξύ ψύχωσης και λοίμωξης από τον ιό, ενώ επιδημιολογικές μελέτες κατά την επιδημία γρίπης το 1957 είχαν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης της μητέρας κατά την κύηση και μετέπειτα εμφάνισης σχιζοφρένειας στους απογόνους. Η σχέση μεταξύ λοίμωξης από τον ιό της γρίπης και ψύχωσης έχει αναφερθεί ακόμη και πριν από την εποχή της επιδημίας της ισπανικής γρίπης, ενώ «ψυχώσεις της γρίπης» έχουν έκτοτε καταγραφεί κατά τη διάρκεια διαφόρων επιδημιών. Έτσι, ψυχωσικά συμπτώματα αναφέρονται κατά την επιδημία της ρωσικής (H2N2, 1889-1892), της ισπανικής (H1N1, 1918-1920), της ασιατικής γρίπης (H2N2, 1957-1958) και της γρίπης των χοίρων (H1N1, 2009-2010).<sup>1</sup>

Αυξημένη συχνότητα σχιζοφρένειας έχει σχετιστεί με πιο ψυχρά κλίματα και μια από τις υποθέσεις που διατυπώθηκε για την ερμηνεία του εν λόγω φαινομένου ήταν αυτή των προγεννητικών ιογενών λοιμώξεων. Έρευνες δείχνουν ότι περισσότεροι ασθενείς με σχιζοφρένεια, σε ποσοστό 5-15%, γεννώνται στο βόρειο ημισφαίριο κατά τους μήνες

Ιανουάριο και Μάρτιο. Κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης κατά τα έτη 1954 και 1957 διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης της μητέρας από τον ιό της γρίπης κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης σχιζοφρένειας στα παιδιά, γεγονός που παρατηρήθηκε κυρίως σε χώρες του βόρειου ημισφαιρίου.<sup>2,3</sup>

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση σχιζοφρένειας και λοιμώξεων, τείνοντας στο συμπέρασμα ότι η ανοσολογική απορρύθμιση, ως συνέπεια περιγεννητικών λοιμώξεων και φλεγμονωδών διεργασιών, μπορεί να διαδραματίζει ρόλο.<sup>4</sup> Έχει περιγραφεί ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), με την ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών να είναι ένας πιθανός μηχανισμός, καθώς συμπτώματά της έχουν περιγραφεί σε μορφές της σκλήρυνσης κατά πλάκας, σε ιογενείς λοιμώξεις, όπως αυτές από ιούς ιλαράς και απλού έρπητα 1 και 2, καθώς και σε αυτοάνοσες διεργασίες, όπως μεταστρεπτοκοκκικές διαταραχές, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και σκληρόδερμα.<sup>5,6</sup>

Σύμφωνα με την ιογενή υπόθεση της σχιζοφρένειας, λοιμώξεις από νευροτρόπους ιούς, είτε *in utero* είτε κατόπιν έκθεσης στον λοιμογόνο παράγοντα αργότερα, οδηγούν σε χαμηλής έντασης, εμμένουσα νευροφλεγμονώδη διεργασία που προκαλεί βλάβες των νευρωνικών κυκλωμάτων στον εγκεφαλικό φλοιό με αποτέλεσμα ψυχωσικά συμπτώματα και γνωστικά ελλείμματα.<sup>7</sup> Έκθεση σε νευροτρόπους ιούς έχει σχετιστεί, σε πολλές μελέτες, με γνωστικά ελλείμματα και απώλεια φαιάς ουσίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Μελέτες σε πειραματόζωα παρέχουν ενδείξεις για τον ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν προγεννητικές και περιγεννητικές λοιμώξεις, όπως από ιούς, στη μετέπειτα εκδήλωση σχιζοφρένειας. Παρόμοια ευρήματα υπάρχουν και σε ανθρώπους κατόπιν έκθεσης σε ιούς ή παράσιτα, όπως το *Toxoplasma gondii*, και μετά από λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιογεννητικού συστήματος ή άλλες λοιμώξεις.<sup>8</sup>

Η γρίπη έχει χαρακτηριστεί πολυσυστηματική νόσος με

Υποβλήθηκε 25.1.2022

Εγκρίθηκε 12.2.2022

νευροψυχιατρικές επιδράσεις, όπως η κατάθλιψη, η αύπνια και η ψύχωση. Ομοίως, ο SARS-CoV-2 είχε χαρακτηριστεί αρχικά ως αναπνευστικός ιός, αλλά έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί βλάβες σε πολλαπλά συστήματα, περιλαμβανομένου του νευρικού.<sup>9</sup> Υπάρχουν αυξανόμενες αναφορές νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα, περιλαμβανομένης της ψύχωσης από διάφορες μορφές κορωνοϊών.<sup>10</sup>

Ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στο ΚΝΣ είτε αιματογενώς είτε μέσω μεταφοράς από τους νευράξονες περιφερικών νευρών χρησιμοποιώντας ως υποδοχέα πύλης εισόδου το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης-2 (ACE-2), το οποίο εκφράζεται τόσο σε νευρώνες όσο και σε κύτταρα της γλοίας. Παρ' ότι συνολικά η έκφραση του ACE-2 στο ΚΝΣ είναι γενικά χαμηλή, εκφράζεται σε υψηλότερο βαθμό σε περιοχές που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, όπως είναι οι ντοπαμινεργικοί και οι σεροτονινεργικοί πυρήνες, οι γλουταμινεργικοί νευρώνες, οι πλάγιες κοιλίες και η μέλαινα ουσία.<sup>11</sup>

Σε μια υποομάδα ασθενών με COVID-19, που εκτιμάται σε ποσοστό >80% των νοσηλευόμενων,<sup>12</sup> έχουν αναφερθεί εμμένοντα νευροψυχιατρικά συμπτώματα για μήνες μετά την οξεία λοίμωξη, εύρημα το οποίο ομοιάζει με μεταϊογενή σύνδρομο που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες επιδημίες γρίπης.<sup>13</sup> Η βαρύτητα και ο επιπολασμός των μεταϊογενών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων δείχνουν ότι ο ιός μπορεί να οδηγεί σε παρατεταμένη ανοσοιακή απόκριση.<sup>14</sup>

Οι μεταβολές στη φυσιολογία και οι ανοσολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη βαρύτητα ιογενών λοιμώξεων, όπως είχε παρατηρηθεί στις επιδημίες MERS και SARS.<sup>15</sup> Η κύηση είναι μια ευαίσθητη περίοδος της ανάπτυξης και *in utero* προβλήματα επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Η περίοδος μέγιστου κινδύνου για τη συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης μητέρας και εμφάνισης σχιζοφρένειας στους απογόνους είναι οι πρώτοι μήνες της κύησης και μάλιστα πολλά γονίδια που σχετίζονται με την ευαλωτότητα εκδήλωσης σχιζοφρένειας ρυθμίζονται από την υποξία, γεγονός το οποίο ενδέχεται να υποδεικνύει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων ανοσοφλεγμονώδους, οξειδωτικού και νιτροζωτικού stress και μαιευτικών επιπλοκών που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σχιζοφρένειας. Το εμβρυϊκό σύνδρομο φλεγμονώδους απόκρισης χαρακτηρίζεται από συστηματική ενεργοποίηση του εμβρυϊκού ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>16</sup> Η ενδομήτρια φλεγμονή που σχετίζεται με λοιμώδεις αιτίες πρόωρου τοκετού οδηγεί, σε κάποιες περιπτώσεις, στο εν λόγω σύνδρομο και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών.<sup>17</sup>

Η φλεγμονώδης διεργασία μπορεί να είναι η κοινή συ-

νιστώσα διαφόρων προγεννητικών παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση σχιζοφρένειας, ενώ πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία της κατά τη διάρκεια κρίσιμων νευροαναπτυξιακών περιόδων ενδέχεται να μεταβάλλει μόνιμα το σημείο ενεργοποίησης του φλεγμονώδους συστήματος, αυξάνοντας τέτοιου είδους διεργασίες σε ενήλικους απογόνους.<sup>18</sup>

Ιστορικά δεδομένα από παλαιότερες επιδημίες παρέχουν ενδείξεις ότι προηγούμενη λοίμωξη, ιδιαίτερα από ιούς του αναπνευστικού συστήματος, συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ψυχώσεων στους προσβληθέντες ασθενείς.<sup>19</sup> Αυτή τη στιγμή όμως δεν είναι σαφές ποιοι ασθενείς με γνωστή ψυχιατρική διάγνωση βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης νευροψυχιατρικών επιπλοκών, αν και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μεγαλύτερης νοσηρότητας και θνησιμότητας από COVID-19.<sup>20</sup> Δεν είναι επίσης σαφείς οι μηχανισμοί μέσω των οποίων φλεγμονώδεις διεργασίες προάγουν την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας. Παρ' όλα αυτά, τα στοιχεία που συνδέουν προηγούμενες επιδημίες αναπνευστικών ιών είναι παρόντα και στην COVID-19: εισβολή στο νευρικό σύστημα, φλεγμονώδεις διεργασίες, λοιμώξεις σε παιδιά και μητέρες με το φλεγμονώδες προφίλ της νόσου να σχετίζεται ενδεχομένως περισσότερο με μετέπειτα εκδήλωση σχιζοφρένειας.<sup>21</sup> Απαιτούνται πολλά έτη παρακολούθησης μέχρι να φανεί ποιος ρόλος μπορεί να διαδραματίζει η λοίμωξη του εμβρύου σε μετέπειτα νευροαναπτυξιακές διεργασίες. Μηχανισμοί που πιθανόν να ευθύνονται περιλαμβάνουν την άμεση μόλυνση του νευρικού συστήματος από τον ιό, τη μεταφλεγμονώδη αυτοανοσία, τυχόν αγγειοπάθειες και συστηματικές επιδράσεις.<sup>19</sup>

Η πανδημία COVID-19 ενδέχεται να παρέχει ευκαιρίες για την κατανόηση παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εκδήλωση ψυχώσεων και ειδικότερα της σχιζοφρένειας. Κάτι τέτοιο απαιτεί τον συνδυασμό μακροχρόνιων προοπτικών μελετών των ατόμων που νόσησαν και οροεπιδημιολογικών μελετών στις νέες περιπτώσεις ψύχωσης.

## ABSTRACT

### Viruses and psychosis: From influenza epidemics to the COVID-19 pandemic

T. KYZIRIDIS

Department of Psychiatry, «AHEPA»  
University Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(1):135–137

Schizophrenia is a complex disease of multifactorial etiolo-

gy. Viral infections could play a role in people with genetic vulnerability, and studies suggest that infection in various stages of life, and especially during pregnancy, may be related to psychotic manifestations. Less evidence is available about the role of coronaviruses in psychosis, although there is evidence that these viruses invade the brain, and SARS-CoV-2 has been shown to cross the placenta, affecting the development of the fetus. Some coronaviruses, such as SARS-CoV-2, can have acute and chronic effects on neuronal development and may be related to psychotic processes. The current pandemic may serve as an opportunity for further research about the viral hypothesis of the etiology of schizophrenia. Longitudinal prospective studies of affected populations could help provide new evidence of the effects of prenatal exposure to the virus.

**Key words:** COVID-19, Influenza, Psychosis, Schizophrenia, Viruses

**Βιβλιογραφία**

1. ΚΕΡΙΝΣΚΑ ΑΡ, ΙΥΕΓΒΕ CO, VERNON AC, YOLKEN R, MURRAY RM, POL-LAK TA. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: Mechanisms of psychosis risk. *Front Psychiatry* 2020, 11:72
2. DAVIES G, WELHAM J, CHANT D, FULLER TORREY E, McGRATH J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003, 29:587–593
3. McGRATH JJ, WELHAM JL. Season of birth and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999, 35:237–242
4. VAN MIERLO HC, SCHOT A, BOKS MPM, DE WITTE LD. The association between schizophrenia and the immune system: Review of the evidence from unbiased “omic-studies”. *Schizophr Res* 2020, 217:114–123
5. BENROS ME, MORTENSEN PB, EATON WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2012, 1262:56–66
6. FULLER TORREY E, YOLKEN RH. Schizophrenia and infections: The eyes have it. *Schizophr Bull* 2017, 43:247–252
7. BECHTER K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013, 42:71–91
8. PEARCE B. Schizophrenia and viral infection during neuro-development: A focus on mechanisms. *Mol Psychiatry* 2001, 6:634–646
9. 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, 87:18–22
10. SEVERANCE EG, DICKERSON FB, VISCIDI RP, BOSSIS I, STALLINGS CR, ORIGONI AE ET AL. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011, 37:101–107
11. CONDE CARDONA G, QUINTANA PÁJARO LD, QUINTERO MARZOLA ID, RAMOS VILLEGAS Y, MOSCOTE SALAZAR LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* 2020, 412:116824
12. HUANG C, HUANG L, WANG Y, LI X, REN L, GU X ET AL. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet* 2021, 397:220–232
13. HONIGSBAUM M, KRISHNAN L. Taking pandemic sequelae seriously: From the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet* 2020, 396:1389–1391
14. BAIG AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* 2020, 26:499–501
15. DASHRAATH P, WONG JLJ, LIM MXK, LIM LM, LI S, BISWAS A ET AL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222:521–531
16. CORDEIRO CN, TSIMIS M, BURD I. Infections and brain development. *Obstet Gynecol Surv* 2015, 70:644–655
17. BUKA SL, TSUANG MT, TORREY EF, KLEBANOFF MA, WAGNER RL, YOLKEN RH. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun* 2001, 15:411–420
18. MILLER BJ, CULPEPPER N, RAPAPORT MH, BUCKLEY P. Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: A review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013, 42:92–100
19. WATSON CJ, THOMAS RH, SOLOMON T, MICHAEL BD, NICHOLSON TR, POLLAK TA. COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern? *Neurosci Lett* 2021, 741:135491
20. WANG Q, XU R, VOLKOW ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: Analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry* 2021, 20:124–130
21. FATEMI SH. Potential microbial origins of schizophrenia and their treatments. *Drugs Today (Barc)* 2009, 45:305–318

*Corresponding author:*

T. Kyziridis, 1 St Kyriakidi street, 546 36 Thessaloniki, Greece  
 e-mail: theocharis\_kyziridis@yahoo.gr