

Witaminy z grupy B w leczeniu powikłań neurologicznych w przebiegu COVID-19

Filip Przytuła¹, Jarosław Sławek^{1, 2}

¹Oddział Neurologiczny i Udarowy Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku–Zaspie, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o. o.

²Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Zakażenie drugim koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) może doprowadzić do różnorodnych powikłań, które mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy po przebytej infekcji. Wiele z tych powikłań dotyczy układu nerwowego. Witaminy z grupy B pełnią istotną rolę w funkcjonowaniu zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego oraz w działaniu układu odpornościowego. Od początku pandemii poszukiwane są leki, które przeciwdziałają zachorowaniu na chorobę koronawirusową 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), łagodzą przebieg choroby oraz zwalczają powikłania przebytej infekcji. Celem opracowania jest przegląd opublikowanych dotąd badań dotyczących skuteczności witamin z grupy B w leczeniu powikłań neurologicznych COVID-19.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (4), 165–175

Słowa kluczowe: COVID-19, witamina B, powikłania COVID, neuropatia, homocysteina, tiamina, pirydoksyna, kobalamina

WPROWADZENIE

Trwająca od początku 2020 roku pandemia choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) spowodowała globalny kryzys w ochronie zdrowia oraz doprowadziła do zgonów milionów ludzi na całym świecie. Większość (ok. 80%) zakażeń drugim koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo i nie wymaga leczenia szpitalnego, jednak nawet mimo braku ciężkich objawów infekcji dróg oddechowych wirus może doprowadzić do różnorodnych powikłań, które mogą trwać wiele miesięcy po przebytej infekcji. W przybliżeniu 10% pacjentów po przebyciu infekcji COVID-19 zmagają się z trwającymi powyżej 4 tygodni od zachorowania powikłaniami, w tym często neurologicznymi [1]. Powikłania neurologiczne COVID-19 mogą być łagodne, ale obniżające jakość życia chorych — najczęściej są to przewlekłe bóle i zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku, parestezje, zaburzenia poznawcze (tzw. mgła pocovidowa), zaburzenia

snu [2, 3]. Mogą mieć one także ciężki przebieg w postaci schorzeń naczyniowych (udar niedokrwieny/krwotoczny/zakrzepica żylna), zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, zaburzeń ruchowych (zespół ataktyczno-miokloniczny) czy ostrych poliradikuloneuropatii (zespół Guillian-Barrégo, zespół Millera Fishera), napadów padaczkowych [4, 5].

POTENCJALNE MECHANIZMY USZKODZENIA UKŁADU NERWOWEGO W CZASIE INFЕКCJI SARS-COV-2

Istnieje kilka potencjalnych, lecz niewykluczających się wzajemnie, mechanizmów uszkodzenia tkanki nerwowej przez SARS-CoV-2: bezpośrednio poprzez reakcję wirusowego białka S (*spike protein*) z receptorami enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE-2, *angiotensin-converting enzyme 2*), który jest szeroko rozpowszechniony w wielu strukturach mózgowia [6], wtórnie do hipoksji, zaburzeń krzepnięcia i reakcji zapalnych [4] lub wtórnie do pocovidowych reakcji autoimmunologicznych [7]. Inwazja układu nerwowego przez SARS-CoV-2 może następować poprzez

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Filip Przytuła, Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o., al. Jana Pawła II 50, 80–462 Gdańsk, e-mail: przytuła.filip@gmail.com
Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0029

drogę krwionośną i przenikanie przez barierę krew–mózg lub poprzez wsteczny transport neuronalny, prawdopodobnie poprzez nerw węchowy.

Wykazano, że receptor ACE-2, podobnie jak w przypadku SARS zidentyfikowanego w 2003 roku, SARS-CoV-2 wykorzystuje w celu inwazji komórek gospodarza [8]. Receptor ACE-2 jest szeroko rozpowszechniony w wielu tkankach organizmu — głównie w nabłonku dróg oddechowych, jelita cienkiego, śródbłonku naczyń krwionośnych, jak również w mięśniu sercowym, nerkach [9]. Obecnie wiadomo również, że receptor ACE-2 znajduje się w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — zarówno w neuronach, jak i w komórkach glejowych. Jego rola w OUN nie jest dokładnie znana, jednak uważa się, że bierze udział w regulacji układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz układu autonomicznego w układzie nerwowym [10]. Receptor ACE-2 może być punktem wejścia SARS-CoV-2 do układu nerwowego [6]. W badaniu autopsyjnym pacjentów, którzy zmarli z powodu COVID-19, wykryto wirusowe RNA oraz białka w OUN, jednak sama obecność wirusa nie korelowała z nasileniem objawów neurologicznych [11]. Poprzez reakcję wirusowego białka S z receptorem ACE-2 dochodzi do aktywacji metabolicznych szlaków komórkowych, nadmiernego wytwarzania cytokin prozapalnych, stresu oksydacyjnego i apoptozy komórek. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z dolegliwościami ze strony układu nerwowego w znacznej części przypadków nie potwierdzono obecności materiału genetycznego SARS-CoV-2 [7, 12, 13], co sugeruje możliwość występowania innych mechanizmów uszkodzenia układu nerwowego.

Istotną rolę w patomechanizmie powikłań neurologicznych po infekcji COVID-19 odgrywa prawdopodobnie podwyższone stężenie homocysteiny. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że — podobnie jak w przypadku innych infekcji wirusowych (wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirus brodawczaka ludzkiego, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności) — zakażenie SARS-CoV-2 prowadzi do hiperhomocysteinemii, w której stężenie homocysteiny w osoczu może być markerem predykcyjnym ciężkości przebiegu

COVID-19 [14]. Hiperhomocysteinemia wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz działa neurotoksycznie. Homocysteina wpływa niekorzystnie na komórki śródbłonka naczyń; uszkodzając je, wywołuje adhezję trombocytów do odsłoniętego kolagenu ścian naczyń, aktywuje płytki krwi i kaskadę układu krzepnięcia. Hiperhomocysteinemia znacząco obniża syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonka, co powoduje efekt wazokonstrykcyjny [15]. Prozakrzepowy oraz prozapalny efekt homocysteiny może prowadzić do zwiększenia ryzyka incydentów naczyniowych (udar niedokrwienny, zakrzepica żylna) oraz dysfunkcji wielonarządowej. Hiperhomocysteinemia ma również niekorzystny wpływ na układ nerwowy, może powodować obwodową neuropatię oraz jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia u pacjentów z chorobą Parkinsona [16–18]. Homocysteina oddziałuje na neurony głównie poprzez receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*). Powodując jego hiperaktywację, prowadzi do nadmiernego napływu jonów wapnia, wywołuje stres oksydacyjny, aktywuje proteazy komórkowe, wywołuje dysfunkcję mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego, a w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki oraz dysfunkcji synaptycznej [15]. Wykazano pozytywną korelację między hiperhomocysteinemią a objawami pocovidowego zespołu przewlekłego zmęczenia i zaburzeń poznawczych (tzw. mgły pocovidowej) [19].

Kolejnym mechanizmem mogącym powodować dysfunkcję układu nerwowego są zaburzenia układu krzepnięcia powszechnie występujące u pacjentów chorych na COVID-19. W trakcie infekcji stan zapalny jest naturalną odpowiedzią obronną organizmu. Reakcja zapalna pozostaje wprost proporcjonalna do ciężkości zakażenia i w związku z tym może przynieść niepożądane efekty dla gospodarza. Mechanizmy obronne organizmu obejmują między innymi syntezę cytokin prozapalnych, takich jak interleukina (IL)-1 β , IL-6, czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) i białka układu dopełniacza, z których wszystkie mogą indukować koagulopatię, nadpłytkowość oraz hiperfibrynogenię [20]. Aktywacja układu

immunologicznego stymuluje ekspresję czynnika tkankowego na powierzchni komórek śródbłonna naczyń, monocytów i makrofagów, co prowadzi do aktywacji kaskady krzepnięcia [21]. Fizjologicznie ACE-2 przekształca angiotensynę II w angiotensynę 1–7, która stymuluje komórki śródbłonna do produkcji tlenku azotu (NO) wspomagającego rozszerzanie naczyń krwionośnych i hamującego agregację płytek krwi. Łącząc się z receptorem ACE-2, SARS-CoV-2 przyczynia się do wzrostu stężenia angiotensyny II i mniejszej syntezy angiotensyny 1–7, co powoduje mniejszą produkcję NO oraz wtórnie zwężenie naczyń krwionośnych i zmniejszenie przepływu krwi [20]. Inwazja SARS-CoV-2 powoduje szereg reakcji prozakrzepowych — poprzez wzmożoną syntezę cytokin prozapalnych, stymulację apoptozy komórek oraz uszkodzenie śródbłonna naczyń. Powyższe mechanizmy prowadzą do powstawania zakrzepów, co skutkuje niedokrwieniem tkanek i uszkodzeniem organów wewnętrznych, między innymi OUN. Koagulopatia w przebiegu COVID-19 może prowadzić do ostrych powikłań neurologicznych, takich jak udar niedokrwienności mózgu lub zakrzepica żylna [20].

Innym potencjalnym mechanizmem powstawania powikłań neurologicznych po infekcji COVID-19 są reakcje autoimmunologiczne. Podostry przebieg powstawania objawów neurologicznych po przebytej infekcji oraz skuteczność immunoterapii w leczeniu niektórych powikłań sugerują tło autoimmunologiczne niektórych powikłań, takich jak pocovidowy zespół ataktyczno-miokloniczny [5], zespół Guillaina-Barrégo, zespół Millera Fishera. Zespoły te prawdopodobnie są spowodowane reakcją krzyżową między antygenami wirusowymi a molekularnymi strukturami układu nerwowego. Trwają badania nad zidentyfikowaniem autoantygenów neuronalnych; w jednym z badań u pacjenta z pocovidowym zespołem ataktyczno-mioklonicznym za pomocą badań immunohistochemicznych zidentyfikowano autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom Purkiniego mózdzku, neuronom prądkowia i hipokampa [22]. Zaburzenia ruchowe jako powikłanie po przebytej infekcji COVID-19 ustępują po leczeniu immunosupresyjnym (sterydy, immunoglobuliny dożylnie),

co również sugeruje tło autoimmunologiczne tych powikłań [23].

ROLA WITAMIN Z GRUPY B

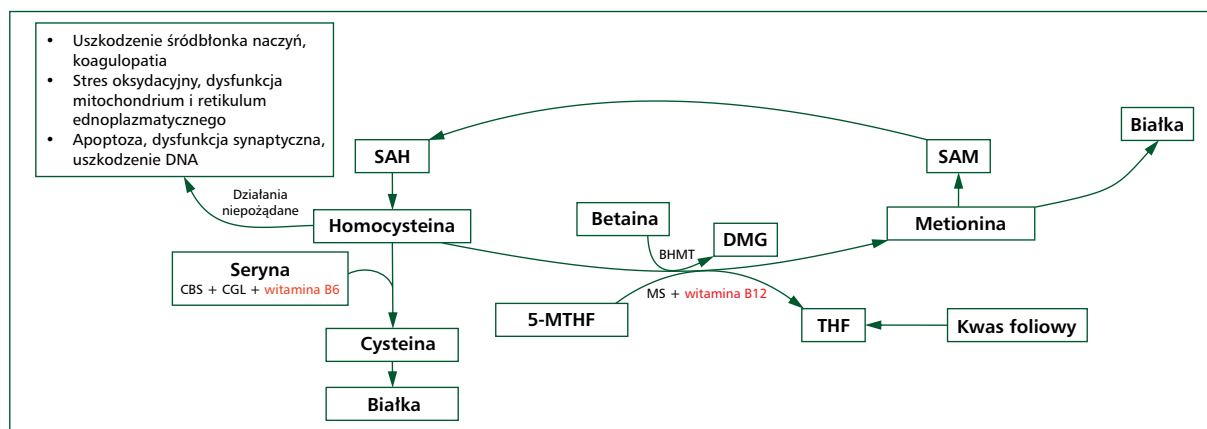
Witamina B1 (tiamina) jako kofaktor reakcji w przemianach glukozy (jako difosfortiamina w kompleksie dehydrogenazy pirogronianowej i dehydrogenazy alfa-ketoglutaranowej oraz jako kofaktor transketolazy w szlaku fosfopentozowym) przyczynia się do prawidłowego komórkowego metabolizmu energetycznego, w wyniku czego zapewnia energię dla OUN. Zapewnienie energii neuronom ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Mózg ma duże zapotrzebowanie energetyczne. Masa mózgowia wynosi około 2% masy ciała człowieka, natomiast na substraty energetyczne dla OUN jest przeznaczony 20% tlenu i 25% dziennej porcji glukozy. Stosunkowo wysokie zapotrzebowanie energetyczne wynika głównie z konieczności utrzymania potencjału błonowego neuronów i ich pobudliwości. Ponadto wykazano, że większość energii (ok. 80%) w istocie szarej jest przeznaczana na transmisję glutaminergiczną [24]. Dodatkowo energia w układzie nerwowym jest wykorzystywana do syntezy kwasów nukleinowych, mieliny, neurotransmiterów. Witamina B1, oprócz funkcji enzymatycznej, wpływa na różne struktury w układzie nerwowym; wpływa na funkcję i stabilizację błony komórkowej, ma właściwości naprawcze błon komórkowych, redukuje cytotoxycyzość. W badaniach naukowych wskazuje się, że tiamina utrzuła działanie i modyfikuje funkcję kanałów jonowych w błonach komórkowych neuronów. Niedobór tiaminy może w konsekwencji prowadzić do spadku szybkości przewodzenia nerwowego oraz do uszkodzenia i utraty funkcji neuronów [25]. W badaniach nad rolą witaminy B1 w okresie rozwojowym człowieka potwierdzono jej działanie ochronne na komórki układu nerwowego i innych tkanek, a jej niedobór skutkuje uszkodzeniem tych części mózgu, które charakteryzują się wysokim metabolizmem (encefalopatia Wernickego, zespół Korsakowa), a także nerwów obwodowych (neuropatia alkoholowa, cukrzycowa) i serca (choroba *beri-beri*).

Witamina B6 (pirydoksyna) pełni funkcję koenzymatyczną w wielu procesach metabolicznych. W układzie nerwowym funkcją pirydoksyny jest pośredni udział jako kofaktora w syntezie neurotransmiterów (takich jak dopamina, serotonina, kwas gamma-aminomasłowy). Pirydoksyna ma właściwości neuroprotektoryjne, najpewniej poprzez regulację układu glutaminergicznego — reguluje syntezę kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma aminobutyric acid*) i kwasu glutaminowego. Zakłócenie równowagi między tymi dwoma neuroprzekaźnikami może prowadzić do zaburzeń neurologicznych (drgawki, nieprawidłowa czynność w zapisie elektroencefalograficznym [EEG]), dlatego witamina B6 ma w tym kontekście istotne znaczenie dla działania układu nerwowego. Ponadto pirydoksyna jest niezbędna do prawidłowego rozwoju układu nerwowego w życiu płodowym oraz po porodzie — najprawdopodobniej również poprzez regulację układu glutaminergicznego. Witamina B6 po wewnątrzkomórkowej fosforylacji ulega przemianom do aktywnych metabolitów: 5'-fosforanu pirydoksyny (PNP, *pyridoxine phosphate*), 5'-fosforanu pirydoksalu (PLP, *pyridoxal phosphate*) i 5'-fosforanu pirydoksaminy (PMP, *pyridoxamine phosphate*). Główna forma metabolitu pirydoksyny to PLP, która bierze udział w ponad 100 reakcjach metabolicznych w ludzkim organizmie [26]. Poza pełnieniem funkcji regulacji neuroprzekaźników PLP bierze udział w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, jest kofaktorem w reakcjach syntezy sfingolipidów i tym samym jest ważny dla syntezy mielin. Ponadto witamina B6 pełni pośrednią funkcję przeciwzapalną poprzez redukcję wewnątrzkomórkowego stężenia homocysteiny. Pirydoksyna wspomaga układ immunologiczny, pełniąc rolę w produkcji limfocytów T oraz interleukin. Jej niedobór prowadzi do osłabienia odporności organizmu poprzez spadek wytwarzania przeciwciał oraz IL-2 i wzrost wytwarzania IL-4 [27].

Witamina B12 (kobalamina), jako koenzym reakcji transmetylacji oraz izomeryzacji, uczestniczy w syntezie kwasów nukleinowych i aminokwasów, w metabolizmie lipidów, węglowodanów oraz w procesach podziału i dojrzewania komórek

oraz hematopoezy. Pełni ważną rolę w syntezie mielin [28], dzięki czemu wspomaga regenerację uszkodzeń nerwów obwodowych. Osłonki mielinowe są bogatymi w lipidy strukturami otaczającymi aksony neuronów. W OUN są wytwarzane przez oligodendrocyty, natomiast w obwodowym układzie nerwowym przez komórki Schwanna. Osłonki mielinowe pełnią funkcję ochronną i izolacyjną, a dzięki segmentalnemu ułożeniu wzdłuż aksonów i przewężeniom Ranviera pozbawionych mielinie znacznie przyspieszone jest przewodzenie potencjału błonowego wzdłuż włókna nerwowego. We włóknach niezmielinizowanych potencjały czynnościowe przemieszczają się jako fale ciągłe, natomiast we włóknach zmielinizowanych „przeskakują” między kolejnymi przewężeniami Ranviera, dzięki czemu znacząco wzrasta szybkość przewodzenia impulsu. Niedobór witaminy B12 prowadzi do zaburzeń w syntezie mielinie, dysfunkcji regeneracji nerwów oraz zaburzeń metabolizmu neuronów, co powoduje szerokie spektrum możliwych objawów neurologicznych, takich jak: objawy polineuropatii (parestezje dystalnych części kończyn, niedowład, zanik mięśni), objawy zwyrodnienia tylnosnurowego (ataksja, zaburzenia chodu, zaburzenia czucia głębokiego), objawy psychiatryczne (zaburzenia funkcji poznawczych, procesów kognitywnych, otępienie, depresja, apatia), objawy dysfunkcji autonomicznej (hipotonia ortostatyczna, zaburzenia zwieraczy). Kobalamina dodatkowo wykazuje działania przeciwzapalne, antyapoptotyczne i antyoksydacyjne poprzez udział w przemianie wewnątrzkomórkowej homocysteiny w metioninę.

Witaminy z grupy B pełnią istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu zarówno OUN, jak i obwodowego układu nerwowego oraz w odpowiednim działaniu układu odpornościowego. Ich znaczenie dla układu nerwowego podkreśla fakt, że niedobór tych witamin może doprowadzić do licznych schorzeń i objawów neurologicznych (np. zespołu Korsakowa, encefalopatii Wernickego, choroby *beri-beri*, zwyrodnienia powrózkowego rdzenia kręgowego). Ponadto niedobór witamin z grupy B może zwiększyć podatność na infekcje z powodu znaczenia tych witamin w prawidłowym



Rycina 1. Wpływ witamin z grupy B na przemiany homocysteiny w komórkach; 5-MTHF (*5-methyltetrahydrofolate*) — 5-metylotetrahydrofolian; BHMT (*betaine-homocysteine methyltransferase*) — metylotransferaza betainowo-homocysteiny; CBS (*cystathionine β -synthase*) — β -syntaza cystationinowa; CGL (*cystathionine γ -lysis*) — γ -liza cystationowa; DMG (*dimethylglycine*) — dimetyloglicyna; MS (*methionine synthase*) — syntaza metioniny; SAH (*s-adenosylhomocysteine*) — s-adenosylhomocysteina; SAM (*s-adenosylmethionine*) — s-adenosylmetionina; THF (*tetrahydrofolate*) — tetrahydrofolian

dojrzewaniu limfocytów i produkcji przeciwciał. Pirydoksyna i kobalamina są niezbędne w prawidłowej funkcji cytotoksycznej limfocytów naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killers*). Niedobór pirydoksyny powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi i pogarsza ich funkcjonowanie [29].

ZWIĄZEK MIĘDZY COVID-19 I WITAMINAMI Z GRUPY B

Do komórki gospodarza SARS-CoV-2 wnika za pośrednictwem receptora ACE-2, powodując zmiany w szlakach metabolicznych komórki, które prowadzą do hiperhomocysteinemii [19]. W efekcie zwiększone stężenie homocysteiny powoduje aktywację receptora dla angiotensyny II typu 1 (AT1R, *angiotensin II type 1 receptor*), co powoduje kompensacyjną aktywację ACE-2 i jego hiperreaktywność, co SARS-CoV-2 wykorzystuje do wzmożonej inwazyjności [30, 31]. Jedną z kluczowych ról w powyższych szlakach metabolicznych wydaje się odgrywać homocysteina, której stężenie komórkowe znacząco wzrasta podczas infekcji COVID-19, jak również w wyniku przewlekłych niedoborów witamin z grupy B. Homocysteina — poprzez promowanie apoptozy, wywoływanie stresu oksydacyjnego i zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia — powoduje uszkodzenie komórek nerwowych oraz dysfunkcję synaptyczną [16]. Witaminy z grupy B są ważnymi kofaktorami

w prawidłowym metabolizmie homocysteiny. Pirydoksyna to kofaktor β -syntazy cystationinowej (CBS, *cystathionine β -synthase*) — enzymu katalizującego reakcję przekształcania homocysteiny w cysteinę. Kobalamina jest koenzymem metylotransferazy betainowo-homocysteiny (BHMT, *betaine-homocysteine methyltransferase*) — enzymu katalizującego reakcję przekształcania homocysteiny w metioninę (ryc. 1). Powyższe reakcje przyczyniają się do zmniejszenia komórkowego stężenia homocysteiny. Deficyty witamin B6 i B12 sprzyjają hiperhomocysteinemii, a w jej konsekwencji mają wpływ neurotoksyczny, kardiotoxyczny i sprzyjający koagulopatii. Wykazano, że suplementacja witaminy B12 wśród pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych lewodopą prowadzi do istotnej redukcji stężenia homocysteiny w surowicy [32]. Neurotropowe witaminy z grupy B wykazują efekt synergistyczny — w badaniach wykazano, że leczenie jednocześnie witaminami B1, B6 i B12 wiąże się ze znacznie lepszym efektem terapeutycznym w powikłaniach neurologicznych niż w przypadku podawania każdej z tych witamin osobno [33].

Witaminy z grupy B pełnią istotną rolę w prawidłowym działaniu układu immunologicznego. Ciężki przebieg infekcji COVID-19 jest spowodowany między innymi patologicznie nadmierną

reakcją immunologiczną i burzą cytokinową. Jedną z nadmiernie wytwarzanych cytokin prozapalnych w trakcie burzy cytokinowej to IL-17, która między innymi jest odpowiedzialna za powikłania neurologiczne infekcji. Witamina B1 hamuje produkcję IL-17 oraz innych cytokin prozapalnych i dzięki temu łagodzi neurologiczne objawy infekcji SARS-CoV-2 [34]. Podobny mechanizm powstawania objawów neurologicznych charakteryzuje wirusowe zapalenie mózgu lub objawy zespołu Wernickego-Korsakowa, które skutecznie leczy się witaminą B1 (zaburzenia poznawcze, ataksja, zaburzenia chodu, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zespół przewlekłego zmęczenia, bóle głowy, neuralgia) [34]. Niedobór witaminy B1 powoduje wzrost ekspresji CD40 na komórkach mikrogleju oraz ligandu CD40 astrocytów (CD40 i CD40L są cząsteczkami, które, reagując między sobą, aktywują odpowiedź immunologiczną), co prowadzi do śmierci neuronów [35]. Ponadto witamina B1 ma właściwości antyoksydacyjne oraz przyczynia się do prawidłowej odpowiedzi humoralnej [35]. Witaminy B6 i B12, redukując nadmierną ilość homocysteiny w komórkach, przyczyniają się do hamowania nadmiernej reakcji zapalnej, zmniejszają syntezę cytokin prozapalnych i regulują prawidłową odpowiedź immunologiczną [36]. Kobalamina i pirydoksyna, poprzez zmniejszanie stężenia homocysteiny w surowicy, wykazują potencjalne działanie ochronne dla narządów wewnętrznych oraz układu nerwowego podczas aktywnej infekcji COVID-19. W badaniach dowiedziono, że suplementacja kobalaminy przyczynia się do ograniczenia tlenoterapii i łagodzenia objawów u chorych hospitalizowanych z powodu infekcji COVID-19 [36–39]. Dotychczasowe badania nad rolą witamin B w prewencji czy też leczeniu objawów COVID-19 są nieliczne i oparte na obserwacjach niewielkich grup chorych. Zebrano je w tabeli 1 [38–40]. W jednym z nich Al Sulaiman i wsp. [40] wykazali, że u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii, którzy otrzymywali tiaminę (mediana dawki dobowej wynosiła 100 mg [50–200 mg], 57% pacjentów otrzymywało tiaminę w postaci dożylną, 43% w formie doustnej) przez 7 kolejnych dni, wskaźnik 30-dniowej śmier-

telności był o 63% niższy niż w grupie badanych nieprzyjmujących tiaminy.

INNE POTENCJALNE MECHANIZMY DZIAŁANIA WITAMIN Z GRUPY B NA COVID-19

Kandeel i wsp. [41] przeprowadzili badanie *in silico* poprzez integrację sekwencji genetycznych oraz informacji opartych na poprzednich wirusach — SARS-CoV i bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS, *Middle East respiratory syndrome*), w którym szukano cząsteczek potencjalnie skutecznych w leczeniu COVID-19. Jako potencjalny cel terapii wybrano białko M-pro (*main protein*), które jest kluczowym enzymem koronawirusów i pełni zasadniczą rolę w replikacji i transkrypcji wirusowej. Witamina B12 zgodnie z wynikiem badania była czwartym związkiem z najwyższym wynikiem dokowania przeciwko M-pro, zaraz za chromocarbem, rybawiryną i telbivudyną [41].

W badaniu Narayanan i wsp. [42] *in silico* przebadano leki oraz substancje naturalne, które mogą się przyłączać do miejsca aktywnego wirusowego białka nsp12, które warunkuje prawidłową aktywność enzymu RNA-zależnej polimerazy RNA odpowiedzialnej za replikację wirusowego genomu. Wykazano, że metylokobalamina to potencjalny inhibitor wirusowego białka nsp12, które jest niezbędne do replikacji genomu SARS-CoV-2 [42].

Jimenez-Guardeño i wsp. [43], używając dwóch niezależnych metod programistycznych (*Quadratic Unbounded Binary Optimization* oraz *Tanimoto fingerprint model*), poszukiwali cząsteczki działającej podobnie do remdeswiru — aktualnie jedynego zaakceptowanego leku przeciw SARS-CoV-2. W badaniu wykazano, że witamina B12 może być skuteczna w hamowaniu replikacji SARS-CoV-2 [43].

NEUROLOGICZNE POWIKŁANIA COVID-19 A WITAMINY Z GRUPY B

Powikłania po przebytej infekcji COVID-19, określane mianem „*long-COVID*” lub „zespołu pociwrodowego”, trwające ponad 4 tygodnie od początku infekcji, dotyczą około 10% pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2 [1], jednak niektóre

Tabela 1.

Badania służące ocenie wpływu witamin B1, B12 oraz innych witamin i mikroelementów na przebieg choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) (opracowano na podstawie [38–40])

Autor	Cel badania	Wynik badania	Wnioski
Chuen i wsp. [38]	Ocena wpływu suplementacji witaminy D, magnezu i witaminy B12 na progresję do ciężkiego przebiegu COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> 43 pacjentów z COVID-19 włączonych do badania 17 pacjentów otrzymywało doustnie: witaminę D (1000 j.m. 1 × 1), magnez (150 mg 1 × 1), witaminę B12 (500 µg 1 × 1) codziennie przez 14 dni; 26 pacjentów nie otrzymywało witamin D, B12 ani magnezu Pacjenci otrzymujący witaminy B12, D i magnez rzadziej wymagali rozpoczęcia tlenoterapii podczas hospitalizacji w porównaniu z grupą kontrolną (17,6% vs. 61,5%; p = 0,006) 	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie wspomagające witaminami B12, D i magnezem u starszych pacjentów z COVID-19 może się wiązać ze znacznym zmniejszeniem odsetka chorych z pogorszeniem stanu klinicznego wymagających tlenoterapii i/lub intensywnej opieki
Shakeri i wsp. [39]	Ocena związku między stężeniem cynku, witaminy B12, witaminy D w surowicy a wynikami klinicznymi u pacjentów z COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> 293 pacjentów z COVID-19 włączonych do badania 37 pacjentów (12,62%) zostało przyjętych na oddział intensywnej terapii (OIOM), a 42 (14,32%) zmarło Stężenia cynku, witaminy B12 i witaminy D w surowicy były niższe u pacjentów, którzy zmarli niż u tych, którzy przeżyli (różnice te nie były istotne statystycznie dla wit. B12 ani wit. D; p > 0,05) Stężenia cynku, witaminy B12 i witaminy D w surowicy nie wpływały na długość hospitalizacji pacjentów z COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobnie stężenia witaminy D, witaminy B12 i cynku w surowicy mogą wpływać na wyniki kliniczne pacjentów z COVID-19 Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia korzyści z przyjmowania witamin D i B12 oraz cynku w przebiegu COVID-19
Al Sulaiman i wsp. [40]	Ocena zastosowania tiaminy jako terapii wspomagającej i zmniejszającej śmiertelność u pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym	<ul style="list-style-type: none"> 166 pacjentów z COVID-19 włączonych do badania 83 pacjentów otrzymywało tiaminę jako leczenie wspomagające przez 7 kolejnych dni, pozostali 83 pacjentów leczono standardowo bez tiaminy Pacjentów otrzymujących tiaminę cechował o 63% niższy wskaźnik 30-dniowej śmiertelności niż grupę badanych nieotrzymujących tiaminy U pacjentów otrzymujących tiaminę wystąpiło o 83% mniej incydentów zakrzepowych niż w grupie badanych nieotrzymujących tiaminy 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie tiaminy jako leczenia wspomagającego może przynosić korzyści w zakresie przeżycia u chorych z COVID-19 w stanie krytycznym Stosowanie tiaminy może się wiązać z mniejszą częstością występowania zakrzepicy u chorych z COVID-19 w stanie krytycznym

neurologiczne objawy pocovidowe, na przykład zaburzenia węchu i smaku, mogą dotyczyć nawet 49% pacjentów, którzy przechorowali COVID-19 [44]. Pacjenci najczęściej uskarżają się na utrzymujące się bóle i zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku, parestezje, zaburzenia poznawcze (tzw. mgła pocovidowa) oraz zaburzenia snu.

Zaburzenia węchu i smaku

Zaburzenia węchu i smaku są jednymi z częstszych objawów COVID-19 i, jak wspomniano, mogą dotyczyć nawet 49% pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 [44]. Przyczyna anosmii jako objawu infekcji tym wirusem jest mało poznana i istnieje kilka hipotez dotyczących jej patofizjologii. Według

jednej z koncepcji dochodzi do uszkodzenia komórek nieneuronalnych nabłonka węchowego, które wykazują dużą ekspresję ACE-2, w przeciwieństwie do receptorowych komórek dwubiegunowych oraz neuronów opuszki węchowej. Poprzez uszkodzenie nieneuronalnych pomocniczych komórek nabłonka węchowego pośrednio mogą być uszkodzone komórki neuronalne [45]. Podstawą innej koncepcji jest teoria zapalna, w myśl której wysokie stężenie cytokin prozapalnych powoduje upośledzenie funkcji komórek węchowych [46]. Zgodnie z kolejną koncepcją dochodzi do uszkodzeń mikronaczyniowych, jednak stosunkowo szybkie ustępowanie zaburzeń węchu u większości chorych (u ok. 90% całkowita lub istotna poprawa węchu po 4 tygodniach od zachorowania) nie potwierdza tezy naczyniowego uszkodzenia OUN. Jednocześnie u około 10% chorych, u których nastąpiło pogorszenia węchu lub brak jest poprawy, może potwierdzać etiologię mikronaczyniową [47]. Leczenie anosmii pocovidowej jest mało poznane i istnieje niewiele danych z badań naukowych na ten temat. W leczeniu zaburzeń węchu najczęściej stosuje się sterydy donosowe oraz ćwiczenia węchowe. U większości pacjentów funkcja smaku i węchu powraca po około 2 tygodniach od zachorowania. Opisywane są przypadki całkowitej utraty węchu, które ustąpiły między 30. a 40. dniem od zachorowania dzięki terapii witaminami z grupy B [48, 49]. Chen i wsp. [50] opisali 3 pacjentów z COVID-19, którzy zgłaszali zaburzenia węchu. Leczenie witaminą B12 u 2 chorych oraz w jednym przypadku metylprednizolonem i witaminą B12 spowodowało powrót funkcji węchowych do 10 dni od utraty węchu.

Zaburzenia neuropsychiatryczne

Objawy neuropsychiatryczne (zaburzenia lękowo-depresyjne, zaburzenia emocjonalne, zespół czołowy, zespół stresu pourazowego) i zaburzenia funkcji poznawczych (zaburzenia pamięci, akalkulia, zaburzenia funkcji wykonawczych i koncentracji) po przebytej infekcji COVID-19 są szeroko opisywane w piśmiennictwie, jednak patogeneza tych objawów nie jest jeszcze poznana. W serii przypadków opisanych przez Kas i wsp. [51] wyko-

nano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG-PET/CT, *fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*) u 7 pacjentów z pocovidowymi zaburzeniami funkcji poznawczych w pierwszym miesiącu od zachorowania na COVID oraz po 6 miesiącach i porównano ich wyniki z wynikami 32 zdrowych osób. U wszystkich 7 pacjentów z zespołem pocovidowym w wyjściowym badaniu powtarzał się wzorzec hipometabolizmu głównie w płatach czołowych, zakręcie obręczy, wyspie i jądrach ogoniastych. Po 6 miesiącach w badaniu kontrolnym metabolizm mózgowia poprawiał się z utrzymującymi się nieznacznymi obszarami hipometabolizmu, jednak klinicznie u wszystkich pacjentów objawy neuropsychiatryczne się utrzymywały [51]. Hugon i wsp. [52] opisali 2 pacjentów z pocovidowymi zaburzeniami poznawczymi, u których również w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT zobrazowano znamienne obniżony metabolizm w zakręcie obręczy. Przyczyna hipometabolizmu w tych rejonach mózgowia nie jest jeszcze poznana. Wyjaśnienie patomechanizmu zaburzeń funkcji poznawczych po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 jest kluczowe, by ustalić odpowiednie strategie terapeutyczne. McCaddon i wsp. [19] stawiają hipotezę, że pocovidowe zaburzenia poznawcze mogą się wiązać z hiperhomocysteinemią, której nadmiar mogą usuwać z komórek witaminy B6 i B12.

Zaburzenia ruchowe

Zaburzenia ruchowe, a w szczególności najczęściej opisywany w literaturze zespół ataktyczno-miokloniczny, ale również zespół parkinsonowski, drżenie pozycyjne i kinetyczne, dyskinezy płaśawicze, dystonia, są stosunkowo rzadkimi, aczkolwiek coraz częściej opisywanymi powikłaniami po przebytej infekcji SARS-CoV-2 [5, 12, 23]. Mioklonie mogą być indukowane niedotlenieniem mózgu u pacjentów wentylowanych mechanicznie, wymagających tlenoterapii, którzy ciężko przechodzili infekcję COVID-19, lub wynikać z przyczyn internistycznych (sepsa, zaburzenia elektrolitowe). Mogą być również nasilane przez leki stosowane

u pacjentów w stanie krytycznym na oddziałach intensywnej terapii (anestetyki, miorelaksanty) [53]. Znaczna część opisywanych w literaturze u pacjentów przypadków mioklonii jest najpewniej wtórna do ciężkiego przebiegu COVID-19 i związanej z nim respiratoroterapii. Jednak spora grupa pacjentów z powikłaniami ruchowymi przechodziła infekcję łagodnie lub bezobjawowo [12]. Etiologia zaburzeń ruchowych u pacjentów, którzy przechodzili COVID-19 łagodnie, nie jest jeszcze do końca poznana, jednak dotychczasowe obserwacje i wyniki przeprowadzonych badań wskazują na autoimmunologiczne tło objawów. W jednym z badań przeprowadzonych przez Franke i wsp. [7] przeanalizowano płyn mózgowo-rdzeniowy pacjentów z objawami neurologicznymi (mioklonie, zaburzenia gałkoruchowe, majaczenie, dystonia, drgawki padaczkowe) hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii covidowej, w kierunku przeciwciał przeciwneuralnych oraz przeciwciał przeciwnych. U wszystkich przebadanych chorych były obecne przeciwciała przeciwneuralne (anty-Yo lub anty-NMDAr, przeciw śródbłonkom naczyń, przeciw białkom astrocytów, przeciw jądrom podstawy, przeciw komórkom hipokampa, przeciw komórkom opuszki węchowej) [7]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Grimaldi i wsp. [22], opisano pacjenta z pocovidowym zespołem ataktyczno-mioklonicznym, u którego za pomocą badań immunohistochemicznych zidentyfikowano autoprzeciwciała skierowane przeciwko komórkom Purkiniego mózdzku, neuronom prążkowania i hipokampa. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że powikłania ruchowe ustępują po zastosowaniu immunoterapii, etiologia tych zaburzeń najpewniej jest autoimmunologiczna.

Obecnie nie ma wytycznych postępowania w przypadkach opisywanych dolegliwości neurologicznych. Powyższe rozważania oparto na analizie przypadków, doniesieniach i przesłankach teoretycznych. Do października 2021 roku nie przeprowadzono jeszcze badań z udziałem reprezentatywnej liczby pacjentów, w których analizowano by wpływ witamin z grupy B na leczenie powikłań neurologicznych infekcji SARS-CoV-2. Do tej pory nieznane są mechanizmy powstawania niektórych

objawów po COVID-19; badacze stawiają wiele hipotez, które wymagają kolejnych badań w celu ich weryfikacji. Poznanie patomechanizmów powstawania powikłań pocovidowych jest kluczowe dla ustalenia odpowiednich strategii terapeutycznych. Aczkolwiek, biorąc pod uwagę właściwości neuroprotektoryjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne oraz korzystny profil bezpieczeństwa witamin z grupy B, zawierające je preparaty można rozważyć jako leki wspomagające rekonwalescencję po przebytej infekcji COVID-19, a ich łączne stosowanie wiąże się z lepszym efektem terapeutycznym niż stosowanie każdej z witamin osobno.

WNIOSKI

Do tej pory nie powstały naukowo potwierdzone rekomendacje dotyczące leczenia powikłań neurologicznych przebytej infekcji COVID-19. Podstawą obecnie dostępnych wyników badań klinicznych są niewielkie grupy chorych i wyniki te wymagają dalszej oceny klinicznej w reprezentatywnej grupie pacjentów. Witaminy z grupy B szeroko wpływają na metabolizm organizmu: ograniczają nadmierną reakcję zapalną, mają wpływ antyoksydacyjny, przeciwdziałają nadmiernej reakcji prozakrzepowej, a ponadto mają duże znaczenie neuroprotektoryjne i regenerujące tkankę nerwową. Opierając się na ich mechanizmie działania i doniesieniach naukowych, można założyć, że witaminy z grupy B mogą mieć znaczącą rolę we wspomaganie rehabilitacji pocovidowej i w szybszym ustępowaniu uporczywych i zmniejszających jakość życia pocovidowych objawów neurologicznych, jak również we wspomaganie leczenia ostrej fazy choroby. Witaminy z grupy B są cenionymi lekami we wspomaganie terapii neuropatii i regeneracji po schorzeniach OUN, a ponadto nie wykazują istotnych działań niepożądanych i są bezpieczne w stosowaniu [28].

PIŚMIENNICTWO

1. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ*. 2020; 371: m4938, doi: [10.1136/bmj.m4938](https://doi.org/10.1136/bmj.m4938), indexed in Pubmed: [33361141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361141/).
2. Jahrami H, BaHammam AS, Bragazzi NL, et al. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2021; 17(2): 299–313, doi: [10.5664/jcsm.8930](https://doi.org/10.5664/jcsm.8930), indexed in Pubmed: [33108269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33108269/).

3. Delorme C, Houot M, Rosso C, et al. The wide spectrum of COVID-19 neuropsychiatric complications within a multidisciplinary centre. *Brain Commun.* 2021; 3(3), doi: [10.1093/braincomms/fcab135](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab135).
4. Roy D, Ghosh R, Dubey S, et al. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci.* 2020, doi: [10.1017/cjn.2020.173](https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173), indexed in Pubmed: [32753076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753076/).
5. Przytuła F, Błądek S, Sławek J. Two COVID-19-related video-accompanied cases of severe ataxia-myoclonus syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(3): 310–313, doi: [10.5603/PJNNS.a2021.0036](https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0036), indexed in Pubmed: [34096013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096013/).
6. Tipton PW, Wszolek ZK. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurol Neurochir Pol.* 2020; 54(2): 204–206, doi: [10.5603/PJNNS.a2020.0039](https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0039), indexed in Pubmed: [32323862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323862/).
7. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021; 93: 415–419, doi: [10.1016/j.bbi.2020.12.022](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022), indexed in Pubmed: [33359380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359380/).
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–273, doi: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
9. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, et al. Body localization of ACE-2: on the trail of the keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 594495, doi: [10.3389/fmed.2020.594495](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594495), indexed in Pubmed: [33344479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344479/).
10. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292(1): R373–R381, doi: [10.1152/ajpregu.00292.2006](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2006), indexed in Pubmed: [16946085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946085/).
11. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020; 19(11): 919–929, doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2), indexed in Pubmed: [33031735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031735/).
12. Brandão PR, Grippe TC, Pereira DA, et al. New-onset movement disorders associated with COVID-19. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2021; 11: 26, doi: [10.5334/tohm.595](https://doi.org/10.5334/tohm.595), indexed in Pubmed: [34277139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277139/).
13. Korolnik IJ, Tyler KL. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020; 88(1): 1–11, doi: [10.1002/ana.25807](https://doi.org/10.1002/ana.25807), indexed in Pubmed: [32506549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506549/).
14. Ponti G, Roli L, Oliva G, et al. Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 Covid-19 patients. *Clin Chem Lab Med.* 2021; 59(9): e354–e357, doi: [10.1515/cclm-2021-0168](https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0168), indexed in Pubmed: [33768762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768762/).
15. Wichlińska-Lubińska M, Lubiński I. Znaczenie homocysteiny w patogenezie udaru niedokrwinnego mózgu. *Udar Mózgu — Probl Interdyscyplinarne.* 2009; 11(2): 80–84.
16. Roszmann A. Rola homocysteiny w patogenezie otępienia i depresji w chorobie Parkinsona. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2014.
17. Sławek J, Roszmann A, Robowski P, et al. The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neurodegener Dis.* 2013; 12(1): 1–12, doi: [10.1159/000338610](https://doi.org/10.1159/000338610), indexed in Pubmed: [22831964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831964/).
18. Szadejko K, Dziewiatowski K, Szabat K, et al. Polyneuropathy in levodopa-treated Parkinson's patients. *J Neurol Sci.* 2016; 371: 36–41, doi: [10.1016/j.jns.2016.09.061](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.061), indexed in Pubmed: [27871444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871444/).
19. McCaddon A, Regland B. COVID-19: a methyl-group assault? *Med Hypotheses.* 2021; 149: 110543, doi: [10.1016/j.mehy.2021.110543](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543).
20. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020; 24(1): 360, doi: [10.1186/s13054-020-03077-0](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0), indexed in Pubmed: [32552865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552865/).
21. Iba T, Levy JH, Iba T, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2103–2109, doi: [10.1111/jth.14975](https://doi.org/10.1111/jth.14975), indexed in Pubmed: [32558075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558075/).
22. Grimaldi S, Lagarde S, Harlé JR, et al. Autoimmune encephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection: insight from F-FDG PET imaging and neuronal autoantibodies. *J Nucl Med.* 2020; 61(12): 1726–1729, doi: [10.2967/jnumed.120.249292](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.249292), indexed in Pubmed: [32709734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709734/).
23. Hirschfeld AS. Autoimmune mediated hyperkinetic movement disorders in SARS-CoV-2 infection — a systematic review. *Neurol Neurochir Pol.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/PJNNS.a2021.0069](https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0069), indexed in Pubmed: [34637137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637137/).
24. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.* 2011; 14(6): 724–738, doi: [10.1016/j.cmet.2011.08.016](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016), indexed in Pubmed: [22152301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152301/).
25. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol.* 2008; 28(7): 923–931, doi: [10.1007/s10571-008-9297-7](https://doi.org/10.1007/s10571-008-9297-7), indexed in Pubmed: [18642074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642074/).
26. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, et al. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences — an overview. *Nutr Hosp.* 2007; 22(1): 7–24, indexed in Pubmed: [17260529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17260529/).
27. Nowak D. Vitamin C in human health and disease. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1595, doi: [10.3390/nu13051595](https://doi.org/10.3390/nu13051595).
28. Alberto C, Ospina C, Orlando M, et al. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020; 26(1): 5–13, doi: [10.1111/cns.13207](https://doi.org/10.1111/cns.13207), indexed in Pubmed: [31490017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490017/).
29. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients.* 2020; 12(9), doi: [10.3390/nu12092738](https://doi.org/10.3390/nu12092738), indexed in Pubmed: [32911778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911778/).
30. Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 11, doi: [10.1038/s41467-017-02401-7](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7), indexed in Pubmed: [29296021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296021/).
31. Singh Y, Gupta G, Kazmi I, et al. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): e13871, doi: [10.1111/dth.13871](https://doi.org/10.1111/dth.13871), indexed in Pubmed: [32558055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558055/).
32. Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, et al. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. *Neurology.* 2006; 66(12): 1941–1943, doi: [10.1212/01.wnl.0000219815.83681.f7](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219815.83681.f7), indexed in Pubmed: [16801668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801668/).
33. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009; 612(1–3): 41–47, doi: [10.1016/j.ejphar.2009.04.028](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.028), indexed in Pubmed: [19393643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19393643/).
34. Vatsalya V, Li F, Frimodig JC. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: thiamine efficacy and safety, in-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.08.23.20177501](https://doi.org/10.1101/2020.08.23.20177501), indexed in Pubmed: [32869036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869036/).
35. Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the immune system. In: Mahmoudi M, Rezaei N. ed. *Nutrition and immunity.* Springer, Cham 2019.
36. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, et al. Be well: a potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas.* 2021; 144: 108–111, doi: [10.1016/j.maturitas.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.007), indexed in Pubmed: [32829981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829981/).

37. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. 2020; 11(3): 001–005, doi: [10.30574/gscbps.2020.11.3.0155](https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155).
38. Wen Tan C, Liam Pock Ho 2, Shirin Kalimuddin L, Kalimuddin S, et al. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. Nutrition. 2020(79–80): 111017, doi: [10.1016/j.nut.2020.111017](https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017), indexed in Pubmed: [33039952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039952/).
39. Shakeri H, Azimian A, Ghasemzadeh-Moghaddam H, et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. J Med Virol. 2022; 94(1): 141–146, doi: [10.1002/jmv.27277](https://doi.org/10.1002/jmv.27277), indexed in Pubmed: [34406674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406674/).
40. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M, et al. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. Crit Care. 2021; 25(1): 223, doi: [10.1186/s13054-021-03648-9](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03648-9), indexed in Pubmed: [34193235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34193235/).
41. Novel Coronavirus Information Center. Elsevier's free health and medical research on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19. <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center> (January 31, 2020).
42. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. IUBMB Life. 2020; 72(10): 2112–2120, doi: [10.1002/iub.2359](https://doi.org/10.1002/iub.2359), indexed in Pubmed: [32812340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812340/).
43. Jimenez-Guardeño JM, Ortega-Prieto AM, Moreno BM, et al. Drug repurposing based on a quantum-inspired method versus classical fingerprinting uncovers potential antivirals against SARS-CoV-2 including vitamin B12. bioRxiv. 2021, doi: [10.1101/2021.06.25.449609](https://doi.org/10.1101/2021.06.25.449609), indexed in Pubmed: [34401881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34401881/).
44. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. Neuroscientist. 2020, doi: [10.1177/1073858420956905](https://doi.org/10.1177/1073858420956905).
45. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv. 2020; 6(31), doi: [10.1126/sciadv.abc5801](https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801), indexed in Pubmed: [32937591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937591/).
46. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, et al. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(17): 2774–2781, doi: [10.1021/acschemneuro.0c00447](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00447), indexed in Pubmed: [32786309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786309/).
47. Boscolo-Rizzo P, Polesel J, Spinato G, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 146(8): 729–732, doi: [10.1001/jamaoto.2020.1379](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1379), indexed in Pubmed: [32614442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614442/).
48. Pissurro N, Garcia de Castro Lichs G, Lima dos Santos EJ, et al. Anosmia in the course of COVID-19. Medicine (Baltimore). 2020; 99(31): e21280, doi: [10.1097/MD.00000000000021280](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021280), indexed in Pubmed: [32756107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756107/).
49. Vityala Y, Zhumabekova A, Dzhumakova C, et al. Mirror writing in a patient with frontal lobe epilepsy. Clin Case Rep. 2021; 9(5): e04239–247, doi: [10.1002/ccr3.4239](https://doi.org/10.1002/ccr3.4239), indexed in Pubmed: [34026196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34026196/).
50. Chen C, Chen M, Cheng C. A special symptom of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019: report of three cases. J Neurovirol. 2020; 26(3): 456–458, doi: [10.21203/rs.3.rs-21599/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21599/v1), indexed in Pubmed: [32424616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424616/).
51. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, et al. on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021; 48(8): 2543–2557, doi: [10.1007/s00259-020-05178-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05178-y), indexed in Pubmed: [33452633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33452633/).
52. Hugon J, Msika EF, Queneau M, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. J Neurol. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00415-021-10655-x](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x), indexed in Pubmed: [34143277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143277/).
53. Sutter R, Ristic A, Rüegg S, et al. Myoclonus in the critically ill: diagnosis, management, and clinical impact. Clin Neurophysiol. 2016; 127(1): 67–80, doi: [10.1016/j.clinph.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.08.009), indexed in Pubmed: [26428447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428447/).