

新型コロナウイルス感染症 *Up-to-date* 18

COVID-19の後遺症としての神経症状

Neurological symptoms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2

おお ひら まさ ゆき たか お まさ き
大 平 雅 之 : 高 尾 昌 樹
Masayuki OHIRA Masaki TAKAO

はじめに

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) は、2019 年に発生して以来、全世界に広まりいわゆるパンデミックとなった。その後、本邦でも感染者の増減を繰り返したが、2023 年 5 月 8 日から新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置付けが 5 類感染症になった¹⁾。しかし 2023 年 10 月現在でも同感染症による感染者数の増減は繰り返されており、コロナウイルス感染症が完全に収束したとは言い難い。さらに、従前より急性期のみならず感染後の長期にわたる後遺症が指摘されており、回復したとされた患者の中には、様々な症状が残存する可能性が指摘されている。特に、感染初期から慢性期まで、急性期の重症度にかかわらず様々な神経症状を来すことが知られており、特に知られた症状としては嗅覚・味覚障害が有名である。報告によってその頻度は異なるものの、それぞれ 53% および 44% に至るとする報告もある²⁾。さらに神経症状としては、COVID-19 の患者では頭痛がよく見られ、それ以外にも筋肉痛、めまいなどの様々な神経症状が知られている³⁾。このような COVID-19 の長期にわたる一連の臨床症状は、現時点でも完全に理解されていない。この「後遺症」、「罹患後症状」とも表現される一連の病態は、post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) や、Long COVID などの名称でも知られ、これまでに様々な名称が用いられている^{3,4)} (表 1)。この名称の混乱は、定義の違いが由来していることもあり、病態の把握の混乱に拍車をかけている。本稿では仮に「Long-COVID」を

用いる。

2023 年 10 月時点でも、神経症状を含めて Long-COVID に特異的な診断、治療は確立しておらず、本邦でもこれらの病態を長期的に検討する体制の構築の必要性が認識されている^{3,5)}。Long-COVID には神経症状も多く認められることは、当初から知られているところであるが、国立精神・神経医療研究センター総合内科において、2021 年 6 月以降、コロナ後遺症外来 (以下、「当外来」) が開設された⁶⁾。当外来では、オンラインではなく、すべての患者を神経学会認定専門医が直接診察することとし、原則すべての患者につき一般的な問診、神経学的診察を行い、2021 年 6 月から 2023 年 5 月末の 2 年間で、当外来は 690 名の患者が受診した。2023 年 10 月の時点でも新規患者の受診のペースは終息しておらず、Long-COVID の影響の大きさがうかがえる。本稿では Long-COVID のうち、神経症状を中心に解説を行う。

表 1 現在のコロナウイルス感染後の病態について使用されている名称 (主なもの)

罹患後症状
Post-COVID condition (WHO, CDC)
Long COVID syndrome
Long COVID
Long-haul COVID
Post-acute COVID-19
Long-term effects of COVID
Chronic COVID
Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)
Post-COVID Neurological Syndrome (PCNS)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19: coronavirus disease 2019
SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
WHO: World Health Organization

(文献3)から転載、一部改変)

I. 疫学

2022年6月の時点では、アメリカ成人の40%がCOVID-19に感染し、おおよそ5人に1人(19%)がいわゆるLong-COVIDの症状を有しているとされていた⁷⁾。症状に関して電子診療記録をベースにした多数の検討による報告では、COVID-19感染後の6か月以内において、57%の患者が1つ以上の症状(呼吸困難、疲労感、胸痛・咽頭痛、頭痛、腹部症状、筋痛、他の痛み、認知症状、不安・うつ)の9項目を呈し、90～180日では36.55%の患者が同様に何らかの症状を認めたとされる⁸⁾。

また、メタ解析においても、発症から6か月の時点で70%程度には少なくとも1つの何らかの症状がみられ、神経系症候として、嗅覚障害、記憶障害などが感染者の3割程度にみられるとされている⁹⁾。

ただ、これらのデータは報告により幅が大きく、一概に評価することは困難である。これは病態の定義が多岐にわたること、調査の方法にばらつきがあること、診療を担当する医師の専門領域が異なることなどが影響していると思われる。

当外来でも、受診した患者の主訴は様々である。当院の専門性を考慮すれば、おおむね症状の内容および頻度は過去の報告と類似している。頻度が高いものとしては嗅覚・味覚障害、疲労感、記憶障害、頭痛、脱毛、睡眠障害などである⁶⁾(表2)。主訴が単一であることはむしろ珍しく、複数の症状を訴えることが多い。

当院を受診したLong-COVID患者につき、その罹患時期を確認すると、その頻度は本邦における感染者数が増加したいわゆる“波”の時期とおおむね一致している。

II. 診断

すでに述べたように、診断の前提となる定義が、現在でも混在しており、これが診断の困難さに拍車をかけている。コロナウイルス感染症後の病態について、本邦における罹患後症状を含め、複数の定義、名称が使用されている(表1)^{3,10)}。たとえば、WHOの定義する“post-COVID-19 condition”としては、疲労感、息切れ、認知機能障害を含む臨床症状およ

表2 当外来でLong-COVID患者に認められた主な自覚症状

倦怠感	四肢の疼痛、しびれ
記憶障害、集中力低下	高血圧
味覚・嗅覚障害	動悸
頭痛	息切れ
脱毛	胸痛
睡眠障害	めまい

び日常生活に影響を与える他の症状が、原疾患の発症3か月以降の間で最低でも2か月存在していることとされている¹¹⁾。その際、COVID-19の感染は、検査にて確認されていることを必須とされておらず、また、これらの症状は他の疾患で説明がつかないこととされる。Long-COVIDを含むCOVID-19感染後の症状であるとの診断に必須の検査などはなく、現実的にもLong-COVIDは臨床診断に基づいてのみなされているのが現状である¹²⁾。

一般的な症状としては、疲労、息切れ、認知機能障害などが挙げられ、これが変動・再発することも多い¹¹⁾。これらに限定されるものではないが、一般的に日常生活に影響を及ぼす程度のもものとされる。当外来で、主に認められる症状もこれらの症状以外に多岐にわたる(表2)。当外来の特性上、神経・精神症状が多いが、それでも脱毛、呼吸苦、動悸などの症状の頻度も無視できず、一定の症状のみをもってLong-COVIDと診断することは難しい。

さらに、これらの症状が多岐にわたる上に、COVID-19以外の感染症後でも類似の症状を認めることがあり、また過去の感染がなくても、一定の割合で類似の症状を認めることがあるとされている¹³⁾。

したがって、Long-COVIDの診断のためには、詳細な問診、症状の確認、他の疾患や既往歴の確認が必須となる。当外来において、直接対面での診察を必須とし、問診、診察を重視している理由もここにある¹⁴⁾。

さらに、本邦ではいわゆる「みなし感染」として、一定の時期において感染の有無が確認できなかった患者が存在するため、われわれは問診で過去の感染が確認できなかった場合には、Long-COVIDの診断には特に慎重な配慮が必要であると考えている。そのため、当外来ではCOVID-19の過去の感染の有無の確認を問診で行うとともに、必要に応じて抗体検査を行っている¹⁵⁾。当外来ではヌクレオカプシドタンパク質(N蛋白)およびスパイク蛋白(S蛋白)に

表3 当外来で確認した Long-COVID 以外の
主な疾患

橋本病	うつ病
シェーグレン症候群	統合失調症
重症筋無力症	慢性関節リウマチ

対する IgG 抗体の検査を同時に行うことが多く、特に N 抗体については、感度・特異度ともに 99% を超えるとされており、過去の COVID-19 の感染の有無を判断する際に、参考資料とすることがある¹⁶⁾。

また、Long-COVID の診断において、他疾患の除外も必要であり、当外来でも、症状に応じて適宜検査を追加している。特に当外来では、内分泌疾患、膠原病、精神疾患などが確認されており、コロナウイルス感染症後の症状がすべて Long-COVID であると即断しないことが重要である(表3)。

Ⅲ. Long-COVID の症状

様々な症状が報告されており、呼吸器、循環器、消化器、内分泌系などほぼ全臓器にわたる症状が報告されている^{13, 17)}。ただこれらの症状は、他の重症急性呼吸器症候などの重篤な呼吸器疾患の後でも認められることが知られており、Long-COVID 固有のものではない^{18, 19)}。神経症状としては、頭痛、記憶障害、集中力の低下、認知機能障害などが挙げられる²⁰⁾。また、脳神経の障害という意味では、味覚嗅覚障害も神経症状の1つとして報告されることが多い。しかし、各症状の頻度は報告によってばらつきがあり、例えば頭痛では0%とするもの²¹⁾から18%とするものなどがある²²⁾。

Ⅳ. 疲労感

COVID-19 罹患後の疲労感は、発症4週間後の時点では9～49%の患者に認められ、12～16週間後ではおおよそ30%の患者に認められるとされる^{23, 24)}。12か月後における報告でも、3人に1人の患者に認められるとされ、頻度の高い症状といえる²⁵⁾。しかし、疲労感は客観的評価が困難なことが多く、発症メカニズムについて解明が不十分であることから、臨床的な評価が難しい。さらに疲労感は認知機能障害、うつなどの精神神経症状との関連性が指摘されている²⁶⁾。当外来でも、うつ病の既往がある患者の

疲労感の訴えが、うつの治療の再開によって改善したという経験もある。

疲労感の評価については、日常生活に影響を与えるか否かが重要なポイントといえるが、直接的な問診では、はっきりとしないことも多い。そこで、問診にて過去および現在の勤務態様(仕事内容および出勤頻度、休職の有無など)、学生であれば通学頻度、部活の有無などを確認すると参考になることがある。

Ⅴ. 頭痛、しびれなど

頭痛は、COVID-19 そのものの症状の1つといえ、軽症の予測因子との報告もある²⁷⁾。一方で、急性期における頭痛の存在が、罹患後症状のうちの疲労感と関連している可能性も指摘されている²⁸⁾。当外来でも頭痛を訴える患者が多いが、時として一般的な緊張型頭痛の特徴を備えている場合も多く、頭痛体操など、薬物以外の治療が奏功することもしばしば経験する。

四肢のしびれ、筋力低下などの症状を訴える場合も多い。2020年3月から6月にかけて COVID-19 に罹患した患者の、1年後の神経症状についての最近の報告でも、四肢脱力が17%、感覚障害が16%、歩行障害・転倒が7%で認められたとされている²⁹⁾。

これらの神経症状が存在する場合も、Long-COVID の症状の多くは、通常行われる MRI などの画像検査や、神経伝導速度検査によって異常を認めることはほとんどない。また Long-COVID といったん決めつけてしまうと、現時点では特異的な治療もないことから、緊張型頭痛のような common disease や、既往疾患(糖尿病など)、すでに使用されている薬剤による影響などの可能性も踏まえ、様々な側面から詳細に評価をすることが必要である。

Ⅵ. 不眠、不安など

睡眠障害は最も頻度の高い症状の一つである。10人中4人の頻度で認められるとする報告もある⁸⁾。うつや不安も頻度の高い症状とされ、急性症状改善後の10人に3人以上の頻度ともされる⁹⁾。

罹患後症状の不眠については、その原因も明らかにされていないわけではない。睡眠薬の開始により速

やかに改善する場合はよいが、治療抵抗性の場合には、専門とする医師への紹介を検討することもある。

VII. 機能性神経障害類似の症状

機能性神経障害 (Functional neurological disorder; FND) や慢性疲労症候群の症状と罹患後症状の一部の症状が極めて類似していることが指摘されている^{30,31)}。例えば、機能性神経障害で認められるめまい、嚥下障害、疲労、頭痛、嗅覚症状、運動障害、感覚障害 (疼痛、しびれなど)、視野障害などは FND でも認められる。特に各症状が変動する場合には、FND における陽性所見を意識して診察を行い、これを対象とした対応を取ることも必要となる³²⁾。当外来でも、“Paradoxical wrist flexion” や大殿筋の筋力低下などの FND を示唆するいわゆる陽性所見が、しばしば罹患後症状の患者に認められる^{33,34)}。

VIII. 経過および予後

現時点での罹患後症状の長期予後は、不明である。報告によって数値は異なるが、COVID-19 感染後 1 年後のフォローアップで 59% に症状が残っていたとする報告がある²⁹⁾。また、最近の 2 年間の前向観察研究の結果では、フォロー対象となった 341 人中 26 名 (7.6%) のみ改善したとの報告がある³⁵⁾。実際にこの報告にある「改善」に該当するような、すべての持続的な症状が 3 か月連続で消失するような状態に、速やかに到達する患者はそれほど多くないとの印象をわれわれも持っている。

しかし、当外来において、実際に患者を直接、継続的に診察した上での印象では、全体としてはゆっくりとした経過ではあるものの、改善傾向をたどることが大半である。そのため、患者に対して予後が不良といった断定的な説明を行うことは避けた方がよいと考えており、時間は必要であるものの改善する可能性が高いことを積極的に説明し、過度な安静などは避けるように指導している。

特に症状に変動、再発が認められることが指摘されているが、われわれも症状の変動が多いとの印象を持っており、この点も患者に説明し、症状の変化に一喜一憂しなくても良いと指導することも適切である。いわゆる再発と呼べるような、いったん完全

に改善した患者が、新たに以前と同じような症状を認めるといった病態は、典型的な Long-COVID としては稀と考えており、再発というよりも症状の変動として評価できることが多い。

IX. 治療

現時点で Long-COVID に特異的な、確立された治療法はない。様々な薬物治療が検討されており、たとえば麻薬中毒やアルコール依存症の治療薬として使われてきた、ナルトレキサンの有効性を示唆する報告があるが、これらの報告もコントロール群がないなどの不備があり、現在、未だ確立された薬物治療も存在しないと言わざるを得ない³⁶⁾。したがって、個々の症状にあわせて検査、内服、リハビリテーションを検討することになる。当外来では、内服薬として、たとえばしびれに対して末梢性神経障害性疼痛で用いられる薬剤を使用するなど、いわゆる対症療法を積極的に考慮している。

この点、2023 年 10 月現在でも、様々な不確実な情報や治療がインターネットを中心として流布されており、特に長期間にわたり症状に悩んだ患者が、保険適応がないだけでなく、治療効果の評価が不十分ないしは全く根拠のない治療を行い、その後改善が認められず、われわれの外来を受診することも頻繁に認められる。これらの治療は、その副作用などによる症状の悪化の可能性の懸念もある。個々の患者のニーズや不安に寄り添った、きめ細やかな対応や説明が極めて重要である。また、患者が自己判断で大量のサプリメントなどを服用していることもよく経験する。多くの場合、当外来ではいったん中止してみることを勧めており、その場合、中止による増悪はほとんど認められないか、むしろ自覚症状が改善することも経験する。

本病態は、自然経過による改善がしばしば認められ、この点を患者に説明する。当外来でも、直接の間診、診察、病態の一般的な説明により、本人が納得し、安心した結果、無治療で経過観察することを選択することも多い。

また、一部の患者にはインターネットの情報に基づき、自らが慢性疲労症候群であると考え、他の医療機関受診後に同疾患を示唆され、当外来を受診する例も後を絶たない。しかし、当外来で実際に

Long-COVID の患者で慢性疲労症候群であると診断した例はほぼ皆無に等しい。一部の医療機関で過度な安静を指示され、当外来を受診した際には廃用による筋力低下が目立つ症例もあり、その場合には病態の説明およびリハビリを積極的に指導する。

頭痛などの一般的症状については、基本的に対症療法を行う。すなわち、Long-COVID の症状は大半が特異的なものではないため、既存の common disease として治療する。その際、COVID-19 感染がトリガーとなってある一定の症状が出たとしても、治療としては、個々の疾患に有効とされているものを選択することになる。

また、心因性非てんかん発作の患者において、COVID-19 パンデミック自体がその機能性てんかん発作の特徴に影響を与えたとする報告もあり³⁷⁾、振戦や一定の FND の特徴を有するチック様症状が、COVID-19 確認後に増えているとした報告もある³⁸⁾。すなわち、COVID-19 感染か、パンデミック自体がストレスとなり、従前有していた病態、特に以前から存在していたうつや不眠などが増悪している可能性にも配慮し、治療の選択肢を患者と十分に相談することも検討することが多い。

おわりに

Long-COVID に現時点では特異的な治療は存在せず、医療機関側から診療が敬遠されがちとなることが現時点でも多い。重要なポイントは病歴の聴取と対面での診察、患者の訴えに対応した治療であり、通常の医療と異なることはない。

文 献

- 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の5類感染症移行後の対応について 2023 (引用2023/11/15) <https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html>.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; **163**(1): 3-11.
- Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; **27**(4): 601-615.
- 高尾昌樹, 大平雅之. 【COVID-19-脳神経内科医が診るための最新知識2022】 Long COVID コロナ後遺症外来の現状. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩.* 2022; **74**(7): 0885-0891.
- Ohira M, Sano T, Takao M. Clinical features of patients who visited the outpatient clinic for long COVID in Japan. *eNeurologicalSci.* 2022; **28**: 100418.
- Prevention. CfdCa. Nearly One in Five American Adults Who Have Had COVID-19 Still Have “Long COVID” 2022 updated June 22, 2022. (引用2023/11/15) https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220622.htm.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; **8**(5): 416-427.
- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021; **4**(5): e2111417.
- 編集委員会 新診罹. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 2022.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022; **22**(4): e102-e7.
- Herman E, Shih E, Cheng A. Long COVID: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2022; **106**(5): 523-532.
- Fogh K, Larsen TG, Hansen CB, Hasselbalch RB, Eriksen ARR, Bundgaard H, et al. Self-Reported Long COVID and Its Association with the Presence of SARS-CoV-2 Antibodies in a Danish Cohort up to 12 Months after Infection. *Microbiol Spectr.* 2022; **10**(6): e0253722.
- 大平雅之, 高尾昌樹. 知っておきたい・深めたい Close-up Long COVID Long COVID とは何か? 理学療法ジャーナル. 2023; **57**(5): 570-575.
- 大平雅之, 高尾昌樹. 【コロナ感染症の後遺症】精神神経症状. *カレントセラピー.* 2022; **40**(8): 741-746.
- Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020; **56**(2).
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021; **594**(7862): 259-264.
- Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 2009; **169**(22): 2142-2147.
- Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; **11**: 37.
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Pou-

- del GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021; **4**(10): e2128568.
- 21) Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppigno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021; **4**(1): e2036142.
 - 22) Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; **25**: 100463.
 - 23) Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022; **101**: 93-135.
 - 24) Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, Buchwald D, Crawley E, Hautvast J, et al. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021; **8**(10): ofab440.
 - 25) Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Bravi B, Poletti S, Furlan R, et al. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors. *J Psychiatr Res*. 2021; **145**: 118-124.
 - 26) Calabria M, García-Sánchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J Neurol*. 2022: 1-10.
 - 27) Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020; **40**(13): 1410-1421.
 - 28) Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021; **41**(13): 1332-1341.
 - 29) Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Lindner A, Kofler M, Iannosi BA, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol*. 2022; **29**(6): 1685-1696.
 - 30) Wildwing T, Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021; **12**: 2040622320976979.
 - 31) Teodoro T, Chen J, Gelauff J, Edwards MJ. Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023; **30**(5): 1505-1514.
 - 32) Gilio L, Galifi G, Centonze D, Stampanoni Bassi M. Case Report: Overlap Between Long COVID and Functional Neurological Disorders. *Frontiers in neurology*. 2021; **12**: 811276.
 - 33) Sonoo M, Kanbayashi T, Kobayashi S, Matsuno H, Nakayama T, Imafuku I, et al. Weak gluteus maximus and weak iliopsoas with normal gluteus maximus: Two complementary new signs to diagnose lower limb functional weakness. *Brain Behav*. 2023: e3135.
 - 34) Sonoo M. Paradoxical wrist flexion: A new test to detect functional weakness of the upper limb. *eNeurologicalSci*. 2021; **22**: 100302.
 - 35) Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, et al. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2023; **33**.
 - 36) Bonilla H, Tian L, Marconi VC, Shafer R, McComsey GA, Miglis M, et al. Low-dose naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2023; **124**(Pt B): 110966.
 - 37) Valente KD, Alessi R, Baroni G, Marin R, Dos Santos B, Palmini A. The COVID-19 outbreak and PNES: The impact of a ubiquitously felt stressor. *Epilepsy Behav*. 2021; **117**: 107852.
 - 38) Pringsheim T, Ganos C, McGuire JF, Hedderly T, Woods D, Gilbert DL, et al. Rapid Onset Functional Tic-Like Behaviors in Young Females During the COVID-19 Pandemic. *Mov Disord*. 2021; **36**(12): 2707-2713.