Коронавируст халдвар (COVID-19)-тай өвчтнөөс мэдрэлийн тогтолцооны шинжлэгдхүүн авах үеийн биоаюулгүй ажиллагаа

О.Энхээ[1], Chien-Chin Chen[2], Д.Болортуяа[1],О.Сарандэлгэр[1], Я.Энх-Амар[1], Э.Баярмаа[3]

ЭСҮТ, Насанд хүрэгчдийн эмгэг судлалын тасаг[1],
Chia Nan Тайваны Эмзүй, Шинжлэх ухааны их сургууль[2]
АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг судлал шүүх эмнэлгийн тэнхим[3]
bayarmaa.e@mnums.edu.mn

Товч утга.

Амьсгалын цочмог дистресс хамшинж үүсгэж буй (SARS-CoV-2) коронавируст халдварт өвчнийг “COVID-19” эсвэл “2019-nCoV” гэж нэрлэж байна (Коронавируст халдвар 2019, ДЭМБ, 02/11/2020). Коронавируст халдварт (SARS-CoV-2) COVID-19 өвчний тархалт дэлхийн 220 гаруй орныг хамарсан цар тахал өдгөө нэг жил болох гэж байна. Эмнэлзүйд илэрч буй олон эрхтнийг хамарсан өөрчлөлт нь төв мэдрэл, захын мэдрэл, мэдрэл-булчингийн тогтолцоо, мэдрэхүйн эрхтэн тогтолцоог хамарч, улмаар тархины судасны цочмог дутагдал, энцефалит, Гуиллейн-Барре хамшинж, цочмог үхжилт цусархаг энцефалопати зэрэг хүндрэлүүд илэрч байна. Үүнийг ялган оношилохын тулд COVID-19 –тэй өвчтөнөөс тархи нугасны шингэн, булчингийн эдийн биопси авах, бэлтгэх, шинжлэхэд халдвар хамгаалалын биоаюулгүй ажиллагааны нэгдсэн, тодорхой заавар зөвлөмж өнөөг хүртэл байхгүй, тодорхой шийдвэрт хүрээгүй байна. Энэхүү өгүүлэл нь коронавируст халдвартай өвчтнөөс тархи нугасны шингэн, булчингийн эдийн биопси бусад мэдрэлийн тогтолцооны шинжлэгдхүүнийг шинжилгээнд бэлтгэх, патохистологийн лабораторын хамгийн сүүлийн үеийн нотолгоонд суурилсан заавар, зөвлөмжийг тусгахыг зорьж байна.

ҮНДЭСЛЭЛ

Амьсгалын цочмог дистресс хамшинж үүсгэх (SARS-CoV-2) коронавируст COVID-19 өвчин нь дэлхийн 220 оронд цар тахал хэлбэрээр тархаж, олон эрхтэн тогтолцоог хамарсан эмнэлзүйн шинж тэмдгээр илэрч байна. 2020 оны 12 сарын 16-ны ДЭМБ-ын мэдээлж байгаагаар дэлхийн хэмжээнд 71.581.532 хүн өвчилж, 1.618.374 хүн нас барсан байна[1]. COVID-19 нь дэлхий дахинд 2002 оны 11-р сард гарсан амьсгалын цочмог хамшинж (SARS), 2012 оны 09-р сард гарсан Ойрхи Дорнодын амьсгалын замын хамшинж (MERS) -ийн дараа гарсан 3 дахь цар тахал юм[2]. Коронавирусээр үүсгэгдсэн бусад цар тахлуудтай харьцуулахад SARS-CoV-2 нь үхэл багатай ч MERS коронавирус (MERS-CoV) эсвэл SARS коронавирус (SARS-CoV)-аас илүү олон хүнд халдварлах чадвартай байна[3,4]. SARS-CoV-2 нь агаар дусал, халдвартай хүнтэй ойрын зайнаас хамгаалалтгүй харьцсан хавьтал, бохирлогдсон зүйлсэд хүрэлцэх замаар халдварлаж буй нь батлагдсан[5,6]. COVID-19 өвчний эмнэлзүйн шинж тэмдэг хөнгөнөөс хүнд хэлбэрийн амьсгалын дистресс хамшинж хэлбэрээр илэрч, халдвартай өвчтөнүүдтэй харьцаж буй эмч, эмнэлгийн мэргэжилтнүүд агаар дусал болон хавьтлын замаар халдварлах хамгийн эрсдэлтэй орчинд ажиллаж байна[7]. Цар тахалтай өвчтөнүүдийн биологийн дээж, шинжлэгдхүүнтэй хэрхэн харилцах, ажиллах тухай дэлхийн хэмжээний аюулгүй ажиллагааны заавар, халдварын сэргийлэлтийн стандарт протоколууд хангалттай биш байна гэдгийг цохон тэмдэглэх хэрэгтэй[5,7,9]. Ялангуяа мэдрэлийн тогтолцооны шинжлэгдхүүнийг хэрхэн цуглуулах, түүнтэй хэрхэн харьцах тухай мэдээлэл бараг байхгүй байна[10-16]. Mao L., Jin H нарын 2020 оны 11 сарын 27 –ны судалгаанаас үзвэл COVID-19-тэй 214 тохиолдолд мэдрэлийн тогтолцооны эмнэлзүйн шинж тэмдэг 36.4%-д илэрч, эдгээр нь хүнд хэлбэрийн амьсгалын дистресс хамшинжтэй өвчтнүүдэд илүү нэмэгдэж байв[15]. Мөн цочмог энцефалиттай өвчтөнүүдийн ам, хамрын залгиурын арчдас, тархи нугасны шингэнд SARS-CoV-2 вирусийн РНХ илэрсэн байна[17]. Гэвч мэдрэлийн тогтоцолцооноос онош тодруулахаар авсан шинжлэгдхүүн, тархи нугасны шингэнтэй харьцах үеийн биоаюулгүй ажиллагаа, халдварын сэргийлэлт, эрсдлийн үнэлгээ бараг хийгдээгүй хангалтгүй түвшинд

байна. Энэхүү тойм өгүүллийн гол зорилго нь нэгдсэн, нотолгоонд суурилсан удирдамжийг боловсруулахад чиглэсэн бөгөөд эмнэлгийн тусламж үйлчилгээтэй холбоотой халдвар тархах, эрсдэлээс сэргийлэх практик ач холбогдолтой юм.

Коронавирус болон мэдрэлийн тогтолцооны өвчнүүд

Коронавируст (SARS-CoV-2) халдварт COVID-19 нь амьсгалын тогтолцооны өвчин гэж тооцогдож буй ч олон эрхтэн тогтолцоог хамарсан гэмтлүүд илэрч байна. Тухайлбал: төв болон захын мэдрэлийн тогтолцоо, мэдрэл булчингийн тогтолцоо гэх мэт[15,18-20]. Mao L., Jin H нарын БНХАУ-н Хувей мужид оношлогдсон тохиолдлуудад хийсэн когорт судалгаанд төв мэдрэлийн тогтолцооны шинж тэмдэг 24.8% (толгой эргэх, толгой өвдөх, орчны баримжаа алдагдах г.м), захын мэдрэлийн тогтолцоо 8.9%, мэдрэл-булчингийн тогтолцоонд 10.7% нь шинж тэмдгүүд илэрсэн байна[15]. Их Британи Улсын Varatharaj A., Thomas N нарын COVID-19-тэй 153 өвчтөнийг хамруулсан тандалт судалгаагаар мэдрэл, сэтгэцийн талаас илэрсэн шинж тэмдэг судалгаанд хамрагдагсдын 62% эзэлж, үүний 31%-д сэтгэцийн өөрчлөлт илэрч байжээ[19]. Өмнө дэгдэж байсан SARS цар тахлын үед мэдрэлийн тогтолцооны эмгэгүүд энцефалопати, таталт, гавлын мэдрэлийн саажил, захын мэдрэлийн нейропати, миопати зэрэг шинж тэмдэгүүд мөн бичигдэж байжээ[20-24]. Мөн MERS цар тахлын үед ховор ч гэсэн мэдрэлийн тогтолцооны шинж тэмдгүүд илэрч мэдрэл булчингийн тогтолцооны хүндрэлүүд гарч байжээ[24-27]. Ellul MA, Benjamin L нарын судалгаанаар ТМТ-ны хүндрэл илрэх байдал SARS-д 0.04%, MERS-д 0.2% тархалттай харин захын мэдрэлийн тогтолцооны хүндрэл SARS-д 0.05%, MERS-д 0.16% байжээ[14]. Panciani PP нарын судалгаагаар Коронавируст (SARS-CoV-2) COVID-19 өвчний үед ТМТ-г хэрхэн гэмтээж буй механизм тодорхойгүй байгаа ч “Гурван алхамт модел” байх боломжтой гэжээ. Үүнд: Мэдрэл рүү вирус нэвчих, тархи нугасны шингэнд вирус тодорхойлогдохгүй болох буюу клеренс буурах, дархлаагаар сөдөөгдсөн хариу урвал орно. Нэгдүгээр алхамд: SARS-CoV-2 цусаар эсвэл хамрын самалдаг дахь үнэрлэх мэдрэхүйн биполяр нейроны аксоныг дагаж (N.Olfactorius) транскрибриформ замаар тархинд очиж, тархи нугасны шингэнд вирус үржиж эхэлнэ[28]. Энэ үед амьсгалын эрхтэн тогтолцооны талаас илрэх шинж тэмдэг харьцангуй бага байна. SARS-CoV-2-н спайк уургийн S1 нь эзэн эсийн ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептортой харилцан үйлчилж, SARS-CoV-2 нь нейроглий болон нейронд нэвтэрч орох боломжтой[29]. Зарим тохиолдолд мэдрэлийн нэвчилт үүсгэснээр нейроныг шууд гэмтээж мэдрэлийн талын зовиурууд илэрч эхэлнэ. Мөн SARS-CoV-2 вирусийн нөлөөгөөр ангиотензин хувиргагч энзим 2 буурснаар ренин ангиотензиний тогтолцоо алдагдаж, улмаар капиллярын эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлт, артериол спазм, ишеми үүсэх нөхцөл бүрдэж байна[30]. Хоёрдугаар алхамд тархи нугасны шингэн дэх SARS-CoV-2 нь уртавтар тархинд байрлах амьсгалын төвөөр дамжин тархины багана хэсэгт халдварлана. Амьсгалын замын шүүрэлд буй вирусийн тоо энэ үед нэмэгдэж, харин тархи нугасны шингэнд буй вирусийн тоо буурч байна. COVID-19-тэй ТМТ-ны шинж тэмдэг илэрсэн өвчтөнүүдэд тархи нугасны шингэнд вирусийн РНХ тодорхойлогдох байдал буурч байна.Гуравдугаар алхамд SARS-CoV2-ын эсрэг үүссэн эсрэгбие нейроглийн эсрэг довтолж дархлаагаар сэдээгдсэн тархины баганын гэмтэл үүсч, амьсгалын төвийн зохицуулга алдагдан параинфекц эсвэл халдварын дараах байдал үүснэ. Амьсгалын тогтолцооны вирусийн халдвар нэмэгдэхийн хэрээр мэдрэл хордлогын гипокси нь тархины гэмтлийг ихэсгэж байна гэжээ[28].

SARS-CoV2 –аар халдварлагдсан үед мэдрэл-булчингийн тогтолцоонд Гуиллейн-Барре хамшинж, Миллер Фишерийн хамшинж, гавлын мэдрэлийн үрэвсэл, цочмог миелит, нүд хөдөлгөгч мэдрэлийн саажил, Беллийн саа зэрэг өвчин илэрч байна[18,30-33]. Электро-оношилгооны сорилуудаар (электрон микроскопи, электромиографи) оношилгоогоор дээрх шинж тэмдэг илэрсэн өвчтөнд миелингүйжил, мэдрэхүйн мэдрэлийн нейропати, ховор тохиолдолд хөдөлгөөний мэдрэлийн нейропати үүсдэг[18]. Хөндлөн судалт булчингийн эсүүд ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептор нийлэгжүүлж эхэлснээс хойш SARS-CoV2 булчингийн эсэд шууд нэвчин орох боломжтой байна. COVID -19-ийн хүндэрсэн үед илэрч буй цитокиний шуурга нь дархлаагаар өдөөгдсөн булчингийн гэмтэл ихээр үүсгэх нөхцөл бүрдүүлж байна.

Булчингийн эдийн биопси, нугасны усны шингэн авах ажилбарын бэлтгэл:

Эмнэлгийн нөхцөлд нурууны нугаламын L2-L5 түвшинд хатгаж, ТМТ-ны халдвар, хавдар, үрэвслийг илрүүлэх зорилгоор тархины нугасны шингэн авах ажилбарыг гүйцэтгэдэг. Вирусийн энцефалитийн үед тархи нугасны шингэнд лимфоцит давамгайлсан эсжилттэй, сахар хэвийн, уураг бага зэрэг ихсэх шинж илэрч байна[14,34]. Мэдрэлийн тогтолцооны вирусийн халдварыг илрүүлэх оношилгооны алтан стандарт нь тархины эд, тархи нугасны шингэнд вирус өсгөвөрлөх болон полимеразын гинжин урвалын шинжилгээний арга юм.

Булчингийн эдийн биопси нь мэдрэл булчингийн тогтолцооны эмгэгийг илрүүлэх шинжилгээний гол арга юм. Хэсгийн мэдээ алдуулалттай нээлттэй биопси эсвэл нарийн зүүний хатгалтаар эд авах ажилбараар араг ясны хөндлөн судалт булчингийн багцыг хангалттай хэмжээгээр шинжлэгдхүүн болгож авна. Хангалттай хэмжээ гэдэг нь булчингийн ширхгийн морфологи бүтэц, үрэвслийн хэлбэрийг судлахаар хөлдөөсөн зүслэг хийх, энзимхистохимийн арга, хуримтлал, сөнөрөл болон митохондрийн эмгэг илрүүлэх нэн бичил бүтцийн электрон микроскопийн шинжилгээнд зориулан авахыг хэлнэ[35]. Цар тахлын үед тархи нугасны шингэн авах, булчингийн эдээс биопси авах ажилбар нь коронавируст өртөх эрсдэл өндөртэй үйл явц юм. SARS-CoV-2 вирус нь хаалттай өрөөнд агаарт 3 цаг, гөлгөр гадаргууд (ширээ, төмөр шүүгээ, хуванцар гадаргуу) 24-72 цаг тогтох боломжтой[6]. Иймээс өвчтөнөөс биологийн шингэн, эдийн шинжлэгдхүүн цуглуулахдаа маш болгоомжтой байж цар тахлын үеийн биоаюулгүй ажиллагааны журмыг хатуу баримтлах хэрэгтэй[5,36-38]. Нэгдүгээрт хувийн хамгаалах хувцас хэрэгсэл, үйлдээс шалтгаалсан эрсдлийг эмч, эмнэлгийн мэргэжилтэн бүр ягштал тооцож, тоног төхөөрөмж бусад эх үүсвэрээр бүрэн хангагдсан байх ёстой. Мөн эмнэлзүйн эрэмблэлийг бүх өвчтөнд хийж, COVID -19-ийн эрт илрүүлэгээр сэжигтэй тохиолдол илэрвэл тухайн бүс нутагт нь тус тусад нь шууд тусгаарлах хэрэгтэй[36]. Тархи нугасны шингэн авах хатгалт, булчингийн эдийн биопси авах ажилбарыг хангалттай агааржилттай буюу өвчтөн бүрт 60л/талбай (litres/s) оногдохуйц өрөөнд хийж гүйцэтгэнэ[36]. Орчны ариутгал халдваргүйжүүлэгийг тогтмол, журмын дагуу зөв хийх хэрэгтэй. Коронавирус 62-71% этанол, 0.5% устөрөгчийн хэт исэл, 0.1% давсны хүчлийн уусмалд 1 минутын дотор идэвхигүй болж байна[39]. Тархи нугасны шингэн авах хатгалт, булчингийн эдийн биопси авахад ажилбарыг хийж байгаа эмч, эмнэлгийн мэргэжилтэн амны хаалт, нүдний хамгаалалт, нүүрний хаалт, ариутгасан урт ханцуйтай халад, бээлий өмсөх хэрэгтэй[36]. Ажилбарын дараа хувийн хамгаалах хувцас хэрэгсэлээ устгаж, гараа сайтар халдваргүйжүүлнэ. Эцэст нь өвчтөнтэй харьцсан эд хэрэгслийн гадаргууг сайн халдваргүйжүүлж ариутгах нь маш чухал. Тархи нугасны шингэн, булчингийн эдийг 2-8^{0}Сд хадгалан лабораторит аль болох түргэн хүргүүлнэ[40]. SARS-CoV-2 батлагдсан эсвэл сэжигтэй өвчтөний шинжлэгдхүүнийг UN3373 байдлаар буюу “биологийн дээжийн категори В” гэж үзэж тээвэрлэнэ[41,42].

Мэдрэлийн тогтолцооны шинжлэгдхүүн ба тархи нугасны шингэнийг шинжлэх нь

Лабораторын шинжилгээнд авч буй бүх шинжлэгдхүүнийг “халдвартай”гэж үзэж, бүх үйлдэлд эрсдлийн үнэлгээг хийж, биоаюулгүй байдлыг дээд зэргээр хангана[41,42]. Бүх шинжлэгдхүүнийг идэвхигүй болгохоос өмнө баталгаатай биоаюулгүй өрөө эсвэл анхдагч хязгаарлалтын төхөөрөмжинд эхний үйлдлийг хийнэ. Вирусийн РНХ-ийн дараалал тогтоох болон ПГУ, биохими, цитологи, тусгай будгийн аргаар вирусийг илрүүлэх ажилбарыг биоаюулгүйн 2-р түвшинд үнэлж ажилбарыг гүйцэтгэнэ[41,42].

Коронавирусийг идэвхигүйжүүлэх хөнгөн аргад 78-95% этанолд хамгийн багадаа 30 секунд хүртэлх хугацаанд бэхжүүлэх, эсвэл 10% формалин, 4% параформальдагедийн уусмалд хамгийн багадаа 30 минут хүртэл бэхжүүлэхэд MERS-CoV халдварласан эс идэвхигүй байдалд шилждэг гэжээ[9]. Спиртээр бэхжүүлсэн шинжлэгдхүүнд улаан эс хайлуулах арга нь цусан дахь вирусийн хэмжээг багасгана. Дээр дурьдсан бэхжүүлэгчийг ашиглахад ПАП-ын будгаар будсан болон формалинд бэхжүүлсэн шинжлэгдхүүнд вирус идэвхигүй болно гэж үздэг[9]. Мөн энгийн РНХ ялгах багцын вирус илрүүлэгч гадуур хайлуулагч буфер (external lysis buffer) болон бусад аргуудыг халаахгүйгээр хэрэглэх үед SARS-CoV-2-г идэвхигүй болгох ач холбогдолтой[41].

Өнөө үед вирусийн РНХ-г нуклейн хүчлийн амплификацийн сорил тухайлбал урвуу транскрипци ПГУ-аар өвчтөний биологийн дээжинд илрүүлэх нь оношилгооны алтан

стандарт болж байна. Hung EC, Lau KK нарын судалгаагаар энцефалопатитай 2 өвчтөний тархи нугасны шингэнд урвуу транскрипци ПГУ-аар SARS-CoV-2-г илрүүлж[43,44], эмгэг судлалын шинжилгээнээс авсан тархины эдэд вирус өсгөвөрлөлт амжилттай хийгдсэн байна[45]. COVID-19 цар тахлын үед мэдрэлийн тогтолцооны гэмтэл харьцангуй цөөхөн илэрдэг ч SARS-CoV-2 вирусийн РНХ тархины нугасны шингэнд урвуу транскрипци ПГУ-р илэрдэг ажээ[17,46-60].

Chen CC нарын судалснаар булчингийн биопсид вирусийн өсгөвөрлөлт болон урвуу транскрипци ПГУ аргаар SARS-CoV-2 илэрсэн тохиолдол бүртгэгдээгүй байна. Мөн янз бүрийн шинжлэгдхүүнд SARS-CoV-2 вирусийн РНХ илрүүлэхтэй холбоотой хийгдсэн судалгаанаас үзвэл Chen ба бусад эрдэмтэд цитологи, патологийн биопсийн шинжлэгдхүүнийг өндөр, дунд зэрэг, бага эрсдэлтэй гэсэн 3 ангилалд оруулах нь зүйтэй гэжээ[5]. Тархи нугасны шингэн болон булчингийн эдийн биопси нь бага эрсдэлтэй бүлэгт орох ба SARS-CoV-2 вирусийн РНХ илрүүлэхэд хязгаарлагдмал бөгөөд микробиологийн үндсэн гардан үйлдэл болон ажилбарын биоаюулгүй ажиллагааны журмыг сайн дагах нь зүйтэй юм[5]. Хэдийгээр вирусийн РНХ илрэх нь амьд вирусийг илрүүлэхтэй эн зэрэгцэхгүй боловч халдварлагдсан гэдгийг хангалттай нотолж байна[61].

ДҮГНЭЛТ:

Коронавируст халдвар (COVID-19) батлагдсан тохиолдлын тоо нэмэгдэж байгаа өнөө үед шаардлагатай ажилбарын үеийн биоаюулгүй байдлыг хянан тогтоох нь эмч эмнэлгийн мэргэжилтний амь нас, эрүүл мэндийг цар тахлын үед хамгаалах үйлсэд амин чухал хувь нэмэр болох юм. Бид урьдчилан сэргийлэх үйл явцыг илүү боловсронгуй болгоход SARS болон MERS-ийн цар тахлын үеэс сурсан мэдсэнээ хуваалцаж байна. ТМТ болон мэдрэл булчингийн өвчний үед тархи нугасны шингэн, булчингийн эдийн биопси чухал ач холбогдолтой боловч тэдгээр ажилбарыг гүйцэтгэж буй эмч, эмнэлгийн мэргэжилтэн COVID-19-д өртөх эрсдэл маш өндөр тул урьдчилан сэргийлж хамгаалах зайлшгүй шаардлагатай. Дээж цуглуулах, тээвэрлэх, шинжлэх үед ДЭМБ-ын гаргасан зөвлөмж бүрийг чандлан сахиж, биоаюулгүйн 2-р түвшинд ажилбарыг гүйцэтгэх хэрэгтэй. Бид энэхүү тойм өгүүлэлээр тэр бүр яригдаагүй COVID-19 өвчний үед мэдрэлийн тогтолцооны гэмтэлийг тодорхойлохоор авч буй тархи нугасны шингэн зэрэг шинжлэгдхүүнийг шинжлэхдээ мэдрэлийн болон эмгэг судлалын эмч мэргэжилтнүүдийн халдвар хамгаалал, биоаюулгүй ажиллагааны журмыг мөрдөж буй хамтын ажиллагаа чухал ач холбогдол болох талаар дурьдлаа.

The review of biosafery of the neurosurgical specimens, patients with COVID-19

O.Enkhee[1], Chien-Chin Chen[2], D.Bolortuya[1], O.Sarandelger[1], Ya.Enkh-Amar[1], E.Bayarmaa[3]

bayarmaa.e@mnums.edu.mn

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19 or “2019-nCoV”) is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus and which has developed respiratory distress syndrome (Coronavirus infection 2019, WHO, 02/11/2020). Coronavirus disease (SARS-CoV-2) COVID-19 has spread to about 220 countries within a year. The potential involvement of COVID-19 in central nervous system (CNS) has attracted considerable attention due to neurological manifestations presented throughout the disease process. Notably, the neurologic system could be widely affected, with various complications such as acute cerebrovascular events, encephalitis, Guillain-Barré syndrome, and acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy. However, the risk assessment of exposure to potential biohazards in the context of the COVID-19 pandemic has not been clearly clarified regarding the sampling, preparation and processing neurological specimens as well as muscle biopsies. This article aims to provide current recommendations and evidence-based reviews on biosafety issues of preparation and processing of CSF and neurological specimens and muscle biopsies with potential coronavirus infection from the bedside to the laboratory.

Keywords; Coronavirus infection, cerebrospinal fluid, muscle biopsy

НОМЗҮЙ

1. World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19, 25 September 2020. 203 (2020). Available online at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/weekly204 updates/wou-25-september-2020-for-cleared.pdf?sfvrsn=f44d4537_2 [accessed December 16, 205 2020].
2. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. Am J Clin Pathol. (2020) 153:420-1. 207 doi: 10.1093/ajcp/aqaa029 208
3. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS209 CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. Lancet Infect Dis. (2020) 20:e238-44. 210 doi:10.1016/S1473-3099(20)30484-9 211
4. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: 212 are they closely related? Clin Microbiol Infect. (2020) 26:729-34. 213 doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026 214
5. Chen CC, Chi CY. Biosafety in the preparation and processing of cytology specimens with 215 potential coronavirus (COVID-19) infection: Perspectives from Taiwan. Cancer Cytopathol. 216 (2020) 128:309-16. doi: 10.1002/cncy.22280 217
6. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. 218 Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 219 (2020) 382:1564–7. doi:10.1056/NEJMc2004973 220
7. Zhou P, Huang Z, Xiao Y, Huang X, Fan XG. Protecting Chinese healthcare workers while 221 combating the 2019 novel coronavirus. Infect Control Hosp Epidemiol. (2020) 41:745-6. doi: 222 10.1017/ice.2020.60 223
8. Wang YH, Bychkov A, Chakrabarti I, Jain D, Liu Z, He S, et al. Impact of the COVID-19 224 pandemic on cytology practice: an international survey in the Asia-Pacific region. Cancer 225 Cytopathol. (2020). doi:10.1002/cncy.22354 In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 16 This is a provisional file, not the final typeset article 226
9. Chen CC, Chi CY. Reply to Rapid on-site evaluation and the COVID-19 pandemic. Cancer 227 Cytopathol. (2020). doi: 10.1002/cncy.22296. [Epub ahead of print]. 228
10. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of 229 COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the 230 World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J Neurol 231 Sci. (2020) 414:116884. doi:10.1016/j.jns.2020.116884 232
11. Zhou Y, Li W, Wang D, Mao L, Jin H, Li Y, et al. Clinical time course of COVID-19, its 233 neurological manifestation and some thoughts on its management. Stroke Vasc Neurol. (2020) 234 5:177–9. doi: 10.1136/svn-2020-000398 235
12. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. Nat Rev 236 Neurol. (2020) 24:1-9. doi:10.1038/s41582-020-0398-3 237
13. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. Cell. (2020) 238 S0092-8674(20)31070-9. doi:10.1016/j.cell.2020.08.028 239
14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations 240 of COVID-19. Lancet Neurol. (2020) 19:767-83. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0 241
15. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. lan with coronavirus disease 2019 in Wuhan, 242 China. JAMA Neurol. (2020) 77:683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127 243
16. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, et al. Neurological manifestations in critically ill 244 patients with COVID-19: a retrospective study. Front Neurol. (2020) 11:806. 245 doi:10.3389/fneur.2020.00806 246
17. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM, Shirazi Yeganeh B, Akbari A, Hooshmandi 247 S, et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a 248 case report and literature review. Cerebellum. (2020) 1-4. doi:10.1007/s12311-020-01177-9 249
18. Katyal N, Narula N, Acharya S, Govindarajan R. Neuromuscular complications with SARS250 COV-2 infection: a review. Front Neurol. (2020) 11:1052. doi:10.3389/fneur.2020.01052 In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 17 251
19. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological 252 and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance 253 study. Lan-

cet Psychiatry. (2020) 7:875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X 254
20. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after 255 infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. (2020) 87:18-22. doi: 256 10.1016/j.bbi.2020.03.031 257
21. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory 258 syndrome. Acta Neurol Taiwan. (2005) 14:113-9. 259
22. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in 260 severe acute respiratory syndrome. Arch Neurol. (2004) 61:1669-73. doi: 261 10.1001/archneur.61.11.1669 262
23. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human 263 coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. 264 Virus Res. (2014) 194:145-58. doi: 10.1016/j.virusres.2014.09.011. 265
24. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into 266 emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. (2016) 14:523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81 267
25. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic 268 syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). 269 Infection. (2015) 43:495-501. doi:10.1007/s15010-015-0720-y 270
26. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East Respiratory 271 Syndrome Coronavirus: a report of two cases and review of the literature. Case Rep Neurol 272 Med. (2016) 2016:3502683. doi:10.1155/2016/3502683 273
27. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications 274 during treatment of Middle East respiratory syndrome. J Clin Neurol. (2017) 13:227–33. doi: 275 10.3988/jcn.2017.13.3.227 In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 18 This is a provisional file, not the final typeset article 276
28. Panciani PP, Saraceno G, Zanin L, Renisi G, Signorini L, Battaglia L, et al. SARS-CoV-2: 277 "Three-steps" infection model and CSF diagnostic implication. Brain Behav Immun. (2020) 278 87:128-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.002 279
29. Pennisi M, Lanza G, Falzone L, Fisicaro F, Ferri R, Bella R. SARS-CoV-2 and the nervous 280 system: from clinical features to molecular mechanisms. Int J Mol Sci. (2020) 21:5475. doi: 281 10.3390/ijms21155475. 282
30. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. 283 Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned 284 during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci. (2020) 417:117085. doi: 285 10.1016/j.jns.2020.117085 286
31. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. BMJ 287 Case Rep. (2020) 13:e236720. doi: 10.1136/bcr-2020-236720 288
32. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, Geissler M, Reinhard M. 289 Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. J Neurol. (2020) 267:2196-7. doi: 290 10.1007/s00415-020-09934-w 291
33. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID-19-associated 292 myositis with severe proximal and bulbar weakness. Muscle Nerve. (2020) 62:E57-E60. doi: 293 10.1002/mus.27003 294
34. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. Pract Neurol. (2007) 295 7:288-305. doi: 10.1136/jnnp.2007.129098 296
35. Joyce NC, Oskarsson B, Jin LW. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. Phys 297 Med Rehabil Clin N Am. (2012) 23:609-31. doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.006 298
36. World Health Organization. Infection Prevention and Control During Health Care When Novel 299 Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected. Interim Guidance, 19 March 2020. (2020). In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 19 300 Available online at: https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495 [accessed 301 September 27, 2020]. 302
37. Ozoner B, Gungor A, Hasanov T, Toktas ZO, Kilic T. Neurosurgical practice during 303 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. World Neurosurg. (2020) 140:198-207. doi: 304 10.1016/j.wneu.2020.05.195. 305
38. Fraser JF, Arthur AS, Chen M, Levitt M, Mocco J, Albuquerque FC, et al. Society of 306 NeuroInterven-

tional Surgery recommendations for the care of emergent neurointerventional 307 patients in the setting of COVID-19. J Neurointerv Surg. (2020) 12:539-41. doi: 308 10.1136/neurintsurg-2020-016098. 309

39. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces 310 and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. (2020) 104:246-51. doi: 311 10.1016/j.jhin.2020.01.022 312
40. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in 313 suspected human cases. Interim Guidance, 13 May 2020. (2020). Available online at: 314 https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501 [accessed September 27, 2020]. 315
41. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 316 (COVID-19). Interim Guidance, 13 May 2020 (2020). Available online at: 317 https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to318 coronavirus-disease-(covid-19) [accessed September 27, 2020]. 319
42. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for 320 Handling and Processing Specimens Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 321 (2020). Available online at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety322 guidelines.html [accessed September 27, 2020]. In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 20 This is a provisional file, not the final typeset article 323
43. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS 324 coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. 325 Clin Chem. (2003) 49: 2108–09. doi:10.1373/clinchem.2003.025437 326
44. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system 327 infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis. (2004)10:342–44. 328 doi:10.3201/eid1002.030638 329
45. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome 330 coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. Clin Infect Dis. 331 (2005) 41:1089–96. doi:10.1086/444461 332
46. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of 333 meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. (2020) 94:55-8. 334 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. 335
47. Cebrián J, Gonzalez-Martinez A, García-Blanco MJ, Celdrán-Vivancos D, Palacios EL, Reig336 Roselló G, et al. Headache and impaired consciousness level associated with SARS-CoV-2 in 337 CSF: a case report. Neurology. (2020) 95:266-8. doi:10.1212/WNL.0000000000010213 338
48. Domingues RB, Mendes-Correa MC, de Moura Leite FBV, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I, 339 et al. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected 340 demyelinating disease. J Neurol. (2020) 20:1–3. doi: 10.1007/s00415-020-09996-w 341
49. El-Zein RS, Cardinali S, Murphy C, Keeling T. COVID-19-associated meningoencephalitis 342 treated with intravenous immunoglobulin. BMJ Case Rep. (2020) 13:e237364. doi: 343 10.1136/bcr-2020-237364 344
50. Lu S, Wei N, Jiang J, Wu L, Sheng J, Zhou J, et al. First report of manic-like symptoms in a 345 COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. J Affect Disord. (2020) 346 277:337-40. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.031 In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 21 347
51. Vandervorst F, Guldolf K, Peeters I, Vanderhasselt T, Michiels K, Berends KJ, et al. 348 Encephalitis associated with the SARS-CoV-2 virus: a case report. Interdiscip Neurosurg. 349 (2020) 22:100821. doi: 10.1016/j.inat.2020.100821 350
52. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. Eur J Neurol. (2020). doi: 351 10.1111/ene.14227. [Epub ahead of print] 352
53. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS353 CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. J Neurol Neurosurg 354 Psychiatry. (2020) 91:846-8. doi:10.1136/jnnp-2020-323522 355
54. Bodro M, Compta Y, Llansó L, Esteller D, Doncel-Moriano A, Mesa A, et al. Increased CSF 356 levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. Neurol Neuroimmunol 357 Neuroinflamm. (2020) 7:e821. doi:10.1212/NXI.0000000000000821 358
55. Benameur K, Agarwal A, Auld SC, Butters MP, Webster AS, Ozturk T, et al. Encephalopathy 359 and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and coronavirus 360 disease, Atlan-

ta, Georgia, USA, 2020. Emerg Infect Dis. (2020) 26:2016-21. 361 doi:10.3201/eid2609.202122 362
56. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, et al. Covid-19-related 363 encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings. Eur J Neurol. (2020) 364 10.1111/ene.14478. doi:10.1111/ene.14478 365
57. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K, Otto S, Knier B, Niesen WD, et al. 366 Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. J Neurol Sci. 367 (2020) 418:117090. doi:10.1016/j.jns.2020.117090 368
58. Guilmot A, Maldonado Slootjes S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, et al. 369 Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. J Neurol. (2020) 370 1-7. doi:10.1007/s00415-020-10108-x In review The biosafety of neurological specimens with COVID-19 22 This is a provisional file, not the final typeset article 371
59. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant 372 systematic review of the first six months of pandemic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (2020) 373 91:1105-10. doi:10.1136/jnnp-2020-324491 374
60. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome 375 spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol. 376 (2020) 1-38. doi:10.1007/s00415-020-10124-x 377
61. Hepnar D, Adam P, Žáková H, Krušina M, Kalvach P, Kasík J, et al. Recommendations for 378 cerebrospinal fluid analysis. Folia Microbiol (Praha). (2019) 64:443-52. doi: 10.1007/s12223- 379 018-0663-7