

코로나바이러스감염증-19와 수면

COVID-19 and Sleep

신재공

Jaegong Cyn

■ ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which was a global pandemic caused by severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2), is still a serious public health problem. COVID-19 causes various symptoms not only in the respiratory system but also in various parts of the body and has a significant effect on sleep. Insomnia and poor sleep quality were observed at high rates in patients with COVID-19 as well as in the uninfected general population. Obstructive sleep apnea is also considered a risk factor in patients with severe COVID-19. Virus-induced central nervous system damage is likely to be the cause of many sleep disorders in COVID-19, but psychosocial influences also seem to have played a significant role. Sleep problems persisted at high rates for a considerable period after the infection phase was over. More attention and research on the effect of COVID-19 on sleep is needed in the future. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2022 : 29(2) : 29-34**

Keywords: COVID-19; Insomnia; Obstructive sleep apnea; Sleep.

서 론

2019년 12월 중국 우한에서 처음 시작되어 전 세계를 휩쓸고 있는 코로나바이러스감염증-19 (corona virus disease 2019, COVID-19)는 3년이 지난 현재까지도 어두운 그림자를 드리우고 있다(Borges do Nascimento 등 2020). 정치, 경제, 사회 등 모든 영역 전반에 걸쳐 혼란스러운 변화가 초래되었고, 수많은 감염자와 사망자가 발생하면서 건강과 보건 영역에서의 혼란스러운 상황도 아직도 진행 중이다(Cucinotta와 Vanelli 2020). 임상적인 측면에서 보면 COVID-19는 처음에는 호흡기 증세가 두드러지게 나타나는 것으로 인식이 되었지만, 호흡기 이외에 뇌, 심장, 혈관, 콩팥 등과 같은 신체 여러 부위와 장기에 감염의 영향이 적지 않다는 것이 점차 알려지게 되었다. 또한 COVID-19는 여러 요인을 통하여 사

람들의 수면 상태에도 많은 변화를 초래하였는데, 이는 감염된 환자뿐만 아니라 감염되지 않은 일반인 및 방역과 치료의 최전선에 있는 의료인에게도 그 영향이 적지 않았다. 이 글에서는 COVID-19와 수면과 관련하여 최근까지 진행된 연구 결과들과 여러 설명들을 소개하고자 한다. 아직도 COVID-19의 유행이 끝나지 않았고 여전히 많은 연구가 한창 진행되고 있는 상황이기 때문에 뚜렷하고 일관된 결론을 내릴 만한 정도의 자료는 아직 충분치는 않다. 그러나 지금까지의 연구 결과들을 검토해 봄으로써 더욱 깊이 있는 이해와 향후의 전망에 도움이 되고자 한다.

29

본 론

1. Severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2)와 angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)

2019년 12월 중국 우한에서 시작된 COVID-19의 원인 바이러스는 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)다. 20년 전에 맹위를 떨쳤던 SARS를 발생시킨 SARS-CoV와 유사한 바이러스다(Ksiazek 등 2003; Wu 등 2020). 코로나바이러스의 전자현미경 사진을 보면 둥그런 세포 표면에 곤봉

Received: December 2, 2022 / Revised: December 27, 2022

Accepted: December 27, 2022

용인정신병원, 용인정신의학연구소

Yong-In Mental Hospital, Yong-In Mental Psychiatric Research Institute, Yong-In, Korea

Corresponding author: Jaegong Cyn, Yongin Mental Hospital, Yong-In Mental Psychiatric Research Institute, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 17089, Korea

Tel: 031) 288-0224, Fax: 031) 288-0180

E-mail: ionyou@nate.com

신재공

모양의 돌기들이 다수 붙어서 감싸고 있는 모습을 볼 수 있는데, 이 모습이 흡사 왕관 모양과 비슷하여 라틴어로 왕관을 뜻하는 코로나(corona)에서 이름이 유래된 것이다. 바이러스 표면에 나와 있는 바로 이 곤봉 모양의 돌기 단백질이 숙주 세포로 침입하는 데 결정적인 역할을 한다(Benton 등 2020).

숙주세포 쪽에서는 안지오텐신 전환 효소 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 수용체가 바이러스의 침입 과정에 관여하는 부위로 알려져 있다(Loganathan 등 2021). 바이러스 표면의 돌기 단백질이 사람의 혈관 내피세포와 각종 상피 세포막에 고루 분포하고 있는 ACE2 수용체에 결합하게 되면서 숙주로의 침입이 시작된다. ACE는 레닌(rennin)의 도움으로 안지오텐신(angiotensin)을 안지오텐시노겐(angiotensinogen)으로 전환하는 효소로 혈관을 수축시키고, 혈압을 상승시키는 작용을 하는 세포막 관통 단백질이다(Nicholls 등 1998).

SARS-CoV-2가 과거의 코로나 바이러스 감염증보다 더 빠른 속도로 넓게 퍼지게 된 이유도 이 돌기 단백질이 개량되었기 때문이다. 현재 SARS-CoV-2의 표면 돌기 단백질이 이전 SARS-CoV의 돌기 단백질보다 ACE2에 결합하는 친화력이 10~20배 정도 높다고 밝혀졌다(Wrapp 등 2020). 이렇게 ACE2 수용체는 SARS-CoV-2 침입에 필수적이기 때문에 ACE2 수용체의 발현 정도에 따라 임상 양상도 다르게 나타난다(Jia 등 2005). 예를 들어 소아나 청소년의 경우에 COVID-19 유행률이나 중증도가 낮은 것으로 알려졌는데, 그 이유가 어린 연령일수록 ACE2 구조가 미성숙하고 ACE2 유전자 발현이 낮게 나타나기 때문이라는 설명도 있다(Bunyavanich 등 2020). 성인 환자의 경우에도 심혈관계 장애를 기저질환으로 가진 감염자에게서 COVID-19의 증세가 심하게 나타난다고 알려졌는데, 이 역시 이들에게서 ACE2의 발현이 정상인에 비해 높게 나타나기 때문이다.

2. 중추신경계 침범

ACE2 수용체는 기도와 폐포의 상피세포 및 폐의 대식세포 등에 분포하고 있어 호흡기 계통이 COVID-19 감염의 일차적인 감염장소인 것은 많이 알려진 사실이다. 그러나 폐 이외에도 뇌, 심장, 장, 콩팥, 고환과 같은 신체 여러 기관과 장기에 ACE2 수용체는 존재하기 때문에 혈액을 통해서 온몸에 퍼진 바이러스는 이들 부위에서도 감염 증세를 유발하게 된다(Loganathan 등 2021). 여러 침범 부위들 가운데 수면과 관련이 높은 부위로는 호흡기와 중추신경계를 꼽을 수 있다.

사실 COVID-19의 임상에 있어서 호흡기 증상이 가장 우선적이고 대표적인 현상이긴 하지만, 뇌를 침범하면서 나타나는 중추신경계 관련 증상도 이에 못지않다고 볼 수 있다.

물론 뇌졸중이나 뇌 병변과 같은 중증 상태가 나타나는 경우는 흔치 않지만, 두통이나 후각과 미각의 이상과 같은 가벼운 증세가 나타나는 경우는 매우 흔하고 심지어 호흡기 증세 발현보다 먼저 나타나기도 한다(Collantes 등 2021; de Sousa Moreira 등 2021; Kacem 등 2021). 한 연구에서는 COVID-19 환자에서 후각과 미각의 이상 증상이 동반되는 비율이 90%가 넘게 나온다는 보고 결과를 내놓기도 하였다(Lechien 등 2020). 호흡기 점막처럼 비강의 후각 점막도 바이러스의 인체 진입 초기에는 선봉에서 접촉이 이루어지게 되는 곳이므로 이곳을 통한 신경계 침입도 호흡기 침입처럼 빠르게 일어날 수 있다(Yates 2021). 실제로 COVID-19 환자의 부검 결과에서 후각 점막뿐만 아니라 후각 경로를 통해 연결된 뇌 부위의 신경조직에서도 바이러스 유전자와 입자들이 발견되었다는 점은 위의 주장을 충분히 뒷받침하는 근거라 할 수 있다(Meinhardt 등 2021). 물론 후각 경로와 관련이 없는 부위에서도 바이러스 관련 물질들이 발견되었으므로 후각 경로로의 직접적인 침입 이외에 다른 경로를 통해서 중추신경계의 침범은 얼마든지 가능하다. 혈관 내피세포를 감염시켜 들어가는 경로도 가능하고 소위 트로이 목마 기전이라고 하여 백혈구 세포를 감염시켜서 뇌혈관 장벽을 통과하는 경우도 있다(Desai 등 2021).

3. 수면장애

여러 메타분석에서 제시한 COVID-19 감염 환자의 수면 장애 유행률은 적게는 34%에서 많게는 82%까지 폭넓게 분포하고 있다(Krishnamoorthy 등 2020; Deng 등 2021). 물론 대부분의 연구가 불면증이나 수면의 질 저하에 주로 초점을 맞춘 연구들이었고, 평가 도구도 객관적인 방법보다는 자가 보고 척도나 설문지를 사용하였기 때문에 일부 과장된 부분이 전혀 없다고 할 수는 없더라도 매우 높은 수치를 보였다는 점은 주목할 만하다. 가장 많은 연구를 정리한 최근의 메타분석 연구에서도 절반을 넘는 평균 52% 정도에서 불면증 내지 수면의 질 저하가 나타난 것으로 보고되었다(Jahrami 등 2022). 더구나 다른 기저 질환이 있는 경우에 불면증의 발병이 더 높은 것으로 나타났다(Li 등 2022).

이렇게 높게 나타나는 COVID-19 환자의 수면 부족 현상은 역으로 COVID-19의 여타 임상 증상 및 예후에도 부정적 영향을 끼치게 된다. 수면이 불량한 환자는 입원 기간도 길어지고 중환자실로 가는 경우가 더 많았으며 바이러스 검사가 음성으로 회복되는데 걸리는 시간도 더 오래 걸리는 것으로 조사되었다(Zhang 등 2020; Li 등 2021). 수면이 면역계의 조절에 중요한 역할을 맡은 것으로 알려져 있으므로 수면 부족이 면역력의 저하를 초래하여 위와 같은 현상을 보이는

것은 당연하다고 볼 수 있다(Irwin 2015; Silva 등 2020).

4. 수면장애의 잠정적 기전

COVID-19 환자에서 수면장애가 높게 나타나는 원인이나 기전에 대한 설명은 아직 명확한 것은 없다. 그러나 지금까지 제안된 추론들은 크게 두 가지 범주로 정리해볼 수 있다. 첫째로 바이러스가 중추신경계에 직접적인 손상을 주거나 사이토카인 폭풍과 같은 후속 면역반응으로 손상이 유발되어 나타나는 생물학적 혹은 신체적 원인이 있을 수 있고, 둘째로 COVID-19 감염과 관련하여 이차적으로 파생되는 심리사회적 원인이 적지 않을 것으로 보인다.

신체적 기전은 바이러스의 중추신경계 침범과 직접적 연관이 있다. 뇌 안으로 들어간 SARS-CoV-2는 ACE2 수용체가 존재하는 전두측두엽 피질, 뇌실주위, 시상, 뇌간, 시상하부, 뇌하수체 등과 같은 부위의 뇌조 직에 문제를 야기한다(Pal과 Banerjee 2020; Tremblay 등 2020; Desai 등 2021). 시상하부와 뇌간의 침범은 수면-각성 주기를 조절하고 심폐기능과 자율신경 기능을 조절하는 곳이기 때문에 수면 문제와 관련이 깊다. 이 부위의 병변이 생기면 일주기 리듬에 이상이 오거나 심폐 기능 장애를 동반한 자율신경 실조증이 초래되어 결과적으로는 불면증과 수면 호흡 장애를 거쳐 수면의 질 저하로 귀결하게 된다(Gupta과 Pandi-Perumal 2021).

COVID-19가 심장과 콩팥 등과 같은 장기에 침범하여 발생하게 되는 증세도 수면 문제와 무관하다고 볼 수 없다. 심장에 문제가 생기면 심폐기능이 떨어져 저산소증이나 허혈성 상태를 야기하여 수면 질환에 영향을 줄 수 있고, 콩팥에 나타나는 문제로 대사성 뇌병증이 유발되어 간접적으로 수면에 영향을 끼친다(Desai 등 2021). 또한 전신에 염증 반응이 일어나면 뇌혈액장벽의 투과성이 높아지면서 사이토카인 폭풍과 같은 면역반응에 뇌가 노출되면서 신경정신의학 적 증세가 악화되어 수면 곤란이 더 심해질 수 있다(Gupta과 Pandi-Perumal 2021). 한편으로 COVID-19의 자체 증세인 기침, 발열, 통증, 호흡곤란 등으로 인하여 수면은 방해받을 수 있다(Li 등 2022).

심리사회적 요인들도 다양하게 작용할 수 있다. 우선 감염 확진자가 되면 병의 경과나 예후에 대하여 알려진 정보가 부족한 데서 오는 두려움과 불안이 스트레스 요인으로 작용하게 된다. 또한 집이나 시설로 격리가 되면 주변으로부터의 차별적 시선과 낙인에 대한 걱정이 상당할 수 있다. 또한 이러한 스트레스로 인한 불안감과 우울감이 수면장애를 악화시키기도 한다. 또한 입원 치료를 받는 환자의 경우라면 다양한 소음과 주변의 광선 자극 등과 같은 환경적 방해 요인에 의하여 수면 부족이 초래되기도 한다(Jahrami 등 2022).

5. 만성 코로나19증후군(Long COVID)과 수면

흔히 코로나19 후유증으로 불리는 만성 코로나19증후군(long COVID)에 대한 정의는 명확히 정립되지 않았으며, 여러 나라와 기관마다 다른 용어나 정의를 사용하고 있다. 우리나라에서도 현재 코로나19 장기 후유증은 롱코비드(Long COVID-19), 포스트 코로나 증후군(Post COVID-19 Syndrome), 만성 코로나(Chronic COVID-19) 등 다양한 용어로 사용되고 있으나 여기서는 만성 코로나19증후군으로 기술하였다.

수면 문제는 감염 기간뿐만 아니라 감염증상이 끝난 이후에도 상당히 높게 나타났다. 앞서 COVID-19 감염 초반에 호흡기 침범만큼이나 중추신경계 침범의 빈도와 중요성을 강조하였지만 급성기 감염 기간을 지나서 장기적 관점에서 보면 중추신경계의 여파는 더 크다고 할 수 있다. 만성 코로나19증후군 상태에서는 초반의 신경계 증세가 완전히 회복되는 경우는 75% 정도 수준으로만 나타나는 것으로 조사되었다(Kacem 등 2021). 보통은 만성 코로나19증후군 상태에서는 피로 증세가 가장 대표적인 것으로 알려져 있지만 수면 문제나 인지 감소 현상이 상당 기간 지속되는 것으로 보고되었다(Huang 등 2021; Morin 등 2021; Neculicioiu 등 2022). 아울러 불안이나 우울감 같은 정신의학 적 증세도 오랫동안 지속되는 것으로 알려졌다(Poyraz 등 2021). 최근의 조사된 대규모 집단의 추적 연구에 의하면, COVID-19 발병 6개월 이후의 시점에서 피로 증세는 절반이 넘는 환자에서 잔존해 있었고 수면 문제나 불안 및 우울증의 경우에도 각각 1/4 수준 전후로 지속되는 것으로 나타났다(Huang 등 2021). 이러한 현상이 바이러스가 직접적으로 일으킨 직접적 조직 손상의 결과인지 아니면 심리적인 문제로 나타나는 것인지는 아직 논의가 지속되고 있지만 오랜 기간을 유심히 살펴봐야 하는 것은 분명하다(Badenoch 등 2022; Malik 등 2022).

6. 비감염 일반인의 수면

COVID-19 환자의 수면장애 유병률은 위와 같이 절반을 넘는 수준으로 나타난 것도 놀라운 사실이지만 COVID-19로 진단되지 않은 일반인구에서도 수면장애의 유병률이 꽤 높게 조사되었다는 점은 더 놀라운 사실이다. 가장 낮은 수치로 조사된 것도 20%를 넘는 수준으로 나타났다(Nochaiwong 등 2021; Alimoradi 등 2022; Li 등 2022) 최근에 더욱 광범위한 다국가 메타분석에서는 37% 정도로 상당히 높은 수준의 결과를 보였다(Jahrami 등 2022). 이렇게 일반인에게도 수면 문제가 많이 나타나게 된 이유로는 흔히 예상할 수 있듯이 사회적 거리두기의 일환으로 학교나 직장에 가지 못하고 집에서 머물게 되는 시간이 늘어나면서 활동이

줄어 들고 야외에서 햇빛에 노출되는 시간이 줄어든 것이 대표적이라 할 수 있다(Salehinejad 등 2022). 또한 야간시간에 휴대전화를 활용하여 사회관계망 서비스나 영상 서비스 이용이 늘어나면서 멜라토닌의 분비가 영향을 받았을 가능성도 상당하다고 볼 수 있다(Kennedy과 Grandner 2021). 부수적으로 COVID-19로 확진되는 것에 대한 막연한 공포와 걱정, 거리두기로 인한 외로움과 분리감, 경제난으로 인한 고용의 두려움 등과 같은 일반적인 스트레스 요인도 언급할 수 있다(Krishnamoorthy 등 2020).

그러나 위의 결과와는 반대로 COVID-19 대유행 동안에 수면 시간이 늘어났다고 보고한 연구들도 있다(Trakada 등 2020; Trabelsi 등 2021). 이들 연구에서는 재택근무로 인하여 근무 시간이 이전처럼 고정되지 않고 탄력적인 조정이 가능해지게 되면서 수면 시간이 증가하게 된 것으로 해석하고 있다.

7. 수면 무호흡증

폐쇄성 수면 무호흡(obstructive sleep apnea, OSA) 환자가 COVID-19에 걸리게 되면 중증화 비율이 높은 것으로 알려졌다(Hariyanto과 Kurniawan 2021). COVID-19로 입원한 환자의 10% 정도에서 OSA가 있었다는 연구도 있다(Cariou 등 2020). 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 비만 등과 같이 기저질환이 있는 경우에 COVID-19의 중증화 비율이 높게 나타나는데, 이러한 기저질환들은 OSA와도 동반되는 경우가 흔하기 때문이다. OSA로 인하여 초래되는 저산소증이 COVID-19로 나타나는 저산소증과 중첩되는 것도 기여 요인으로 작용할 수 있다. 또한 OSA 환자에서 ACE 활성이 증가되어 있는데 바이러스가 ACE2에 결합하여 숙주세포로 침입한다는 점을 고려하면 OSA와 COVID-19의 밀접하게 관련되었을 가능성도 추론해볼 수 있겠다. 추가하여 OSA 환자의 경우에 수면 중에 각성이 자주 발생하면서 면역력에 영향을 끼치는 점도 언급할 수 있다.

OSA 환자가 COVID-19에 걸린 경우에 OSA가 중증이 아닌 경우라면 기침이나 연무질(aerosol) 생성 등의 문제가 있어 양압기의 사용은 권장하지는 않았다(Sardesai 등 2020). 검사실에서 양압기 압력 검사의 경우도 많은 감소가 있었다는 보고도 있다(Grote 등 2020). 자동형 양압기를 사용하는 OSA 환자들의 경우에 COVID-19 감염증에서 충분히 회복한 이후에 압력 변화를 조사해 보니 이전보다 압력이 증가하였다는 보고도 있다(Fidan 등 2021). 이를 통해서 COVID-19가 단지 폐에만 문제를 일으키는 게 아니라 상기도에도 영향을 미쳤기 때문이라는 설명도 가능할 수 있다.

8. 기타 수면장애

앞서 언급한 불면증과 수면무호흡증 이외에 렘수면행동장애, 하지불안증후군, 기면증 등과 같은 수면 질환들도 COVID-19와 관련된 보고가 있었다. 렘수면행동장애가 COVID-19 환자에서 증가되었고 COVID-19 심각한 정도와 비례한다는 연구도 있다(Liu 등 2022). COVID-19에서 회복된 후 소규모 환자를 대상으로 수면다원검사를 시행하였더니 1/3 정도의 환자에서 무력증이 없는 렘 수면이 나타났다고 보고한 경우도 있었다(Heidbreder 등 2021). 하지불안증후군 관련해서도 일반 여성에 비하여 만성 코로나19증후군 여성 환자들에게서 더 늦게 발현된 것으로 나타났다(Weinstock 등 2022). 기면증의 경우도 시상하부 신경의 이상과 환경 요인이 상호 작용하면서 초래되는 질환인데, 바이러스는 시상하부 부위에도 영향을 미칠 수 있기 때문에 COVID-19가 기면증의 유발 요인으로 작용할 수 있다(Schirizzi 등 2021).

9. COVID-19 관련 의료인의 수면 문제

환자나 일반인과 마찬가지로 COVID-19 치료의 최일선에서 일하고 있는 의사나 간호사와 같은 의료종사자의 경우도 COVID-19로 인한 수면 문제를 피해 갈 수 없었다. 여러 연구가 진행이 되었지만 44개의 메타분석을 종합한 최근의 보고에서는 병원 직원들의 수면장애의 유병률이 평균 40%로 적게는 23%에서 많게는 64%에 이르기까지 광범위하게 나타났다(Dragiotti 등 2022). 직종별로 비교해보면 특정 연구에서는 의사가 간호사보다 더 높은 것으로 나타났지만(Salari 등 2020), 앞서 언급한 종합분석에서는 간호사가 의사보다 더 높은 것으로 나타났다(Dragiotti 등 2022). 결론적으로 직종과 관계없이 의료인의 수면 문제 또한 적지 않음을 알 수 있다.

위와 같은 결과를 보인 배경은 누구든 쉽게 짐작할 수 있는 부분이다. 업무량이 이전에 비해서 폭발적으로 증가하였고, 근무 일정도 이전보다 불규칙해지고 야간 근무도 많이 하게 되면서 자연스레 수면-각성 주기에 혼란이 초래되었을 가능성이 있다(Bhat과 Chokroverty 2022). 또한 감염 환자와 자주 접촉해야 하는 환경에서 아무리 조심한다고 하더라도 언제 어떻게 감염이 될지도 모른다는 불안감이 항상 있을 수밖에 없다. 더구나 혹여 다른 사람에게 바이러스를 옮길까 걱정하여 스스로 거리두기를 더 철저히 하면서 초래되는 격리와 단절에 의한 스트레스들이 교감신경계에 영향을 주어 수면 문제를 더 많이 야기하였을 가능성도 있다(Marvaldi 등 2021).

결론

제2형 중증급성호흡기중후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)에 의하여 유발되어 세계적으로 대유행이 있었던 코로나바이러스 감염증-19(corona virus disease 2019, COVID-19)는 아직도 심각한 공중 보건 문제의 자리잡고 있다. COVID-19는 호흡기뿐만 아니라 여러 부위에 걸쳐 다양한 증상을 유발하며 수면에도 적잖은 영향을 끼친다. COVID-19에 걸린 환자뿐만 아니라 비감염 일반인에서도 불면증과 수면의 질 저하가 높은 비율로 관찰되었다. 폐쇄성 수면 무호흡증도 중증 COVID-19 환자의 위험요인으로 간주되고 있다. COVID-19에서 수면장애가 많이 나타나는 원인으로는 바이러스에 의한 중추신경계 손상도 가능성이 높지만, 심리사회적 영향에 의한 것도 상당부분 작용하였을 것으로 보인다. 수면 문제는 감염증상이 끝난 이후에도 상당기간 높은 비율로 지속되었다. 향후에도 COVID-19가 수면에 미치는 영향에 대한 보다 많은 관심과 연구가 필요하다.

중심 단어 : 불면증; 수면; 코로나바이러스감염증-19; 폐쇄성 수면무호흡.

REFERENCES

Alimoradi Z, Gozal D, Tsang HWH, Lin CY, Broström A, Ohayon MM, et al. Gender-specific estimates of sleep problems during the COVID-19 pandemic: systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2022;31:e13432.

Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun* 2022;4:fcab297.

Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 2020;588:327-330.

Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med* 2022;91:253-261.

Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9:941.

Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020;323:2427-2429.

Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500-1515.

Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2021;48:66-76.

Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157-160.

de Sousa Moreira JL, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Felix EBG, Feitosa PWG, et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;106:110159.

Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1486:90-111.

Desai I, Manchanda R, Kumar N, Tiwari A, Kumar M. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: exploring past to understand present. *Neurol Sci* 2021;42:773-785.

Dragiotti E, Tsartsalis D, Mentis M, Mantzoukas S, Gouva M. Impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of hospital staff: An umbrella review of 44 meta-analyses. *Int J Nurs Stud* 2022;131:104272.

Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Alteration of auto-CPAP requirements in obstructive sleep apnea patients with COVID-19 history. *Am J Otolaryngol* 2021;42:102919.

Grote L, McNicholas WT, Hedner J. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J* 2020;55:2001323.

Gupta R, Pandi-Perumal SR. SARS-CoV-2 infection: paving way for sleep disorders in long term! *Sleep Vigil* 2021;5:1-2.

Hariyanto TI, Kurniawan A. Obstructive sleep apnea (OSA) and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;82:47-53.

Heidbreder A, Sonnweber T, Stefani A, Ibrahim A, Cesari M, Bergmann M, et al. Video-polysomnographic findings after acute COVID-19: REM sleep without atonia as sign of CNS pathology? *Sleep Med* 2021;80:92-95.

Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-232.

Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol* 2015;66:143-172.

Jahrami HA, Alhaj OA, Humood AM, Alenezi AF, Fekih-Romdhane F, AIRasheed MM, et al. Sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med Rev* 2022;62:101591.

Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005;79:14614-14621.

Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2021;42:39-46.

Kennedy KER, Grandner MA. Sleep, dreams, and nightmares during the COVID-19 Pandemic. *Am J Health Promot* 2021;35:1168-1173.

Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK, Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;293:113382.

Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-1966.

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-2261.

- Li X, Cai Q, Jia Z, Zhou Y, Liu L, Zhou Y, et al. The correlation between mental health status, sleep quality, and inflammatory markers, virus negative conversion time among patients confirmed with 2019-nCoV during the COVID-19 outbreak in China: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26520.
- Li Y, Chen B, Hong Z, Sun Q, Dai Y, Basta M, et al. Insomnia symptoms during the early and late stages of the COVID-19 pandemic in China: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2022;91:262-272.
- Liu Y, Partinen E, Chan NY, Dauvilliers Y, Inoue Y, De Gennaro L, et al. Dream-enactment behaviours during the COVID-19 pandemic: an international COVID-19 sleep study. *J Sleep Res* 2022; 26:10.1111/jsr.13613.
- Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol* 2021;283:103548.
- Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:253-262.
- Marvaldi M, Mallet J, Dubertret C, Moro MR, Guessoum SB. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126: 252-264.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-175.
- Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021;325:1525-1534.
- Neculicioiu VS, Colosi IA, Costache C, Sevastre-Berghian A, Clichici S. Time to sleep?-A Review of the Impact of the COVID-19 Pandemic on Sleep and Mental Health. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3497.
- Nicholls MG, Richards AM, Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 1998;12:295-299.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K, Hutton B, Awiphan R, Phosuya C, et al. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11: 10173.
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020;43:1027-1031.
- Poyraz B, Poyraz CA, Olgun Y, Gürel Ö, Alkan S, Özdemir YE, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res* 2021;295:113604.
- Salari N, Khazaie H, Hosseini-Far A, Ghasemi H, Mohammadi M, Shohaimi S, et al. The prevalence of sleep disturbances among physicians and nurses facing the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2020;16:92.
- Salehinejad MA, Azarkolah A, Ghanavati E, Nitsche MA. Circadian disturbances, sleep difficulties and the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* 2022;91:246-252.
- Sardesai I, Grover J, Garg M, Nanayakkara PWB, Di Somma S, Paladino L, et al. Short term home oxygen therapy for COVID-19 patients: the COVID-HOT algorithm. *J Family Med Prim Care* 2020;9:3209-3219.
- Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol* 2021; 268:1171-1178.
- Silva E, Ono B, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66Suppl 2:143-147.
- Trabelsi K, Ammar A, Masmoudi L, Boukhris O, Chtourou H, Bouaziz B, et al. Globally altered sleep patterns and physical activity levels by confinement in 5056 individuals: ECLB COVID-19 international online survey. *Biol Sport* 2021;38:495-506.
- Trakada A, Nikolaidis PT, Andrade MDS, Puccinelli PJ, Economou NT, Steiropoulos P, et al. Sleep During “Lockdown” in the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:9094.
- Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: the role for glia. *Front Cell Neurosci* 2020;14:592214.
- Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Restless legs syndrome is associated with long-COVID in women. *J Clin Sleep Med* 2022;18:1413-1418.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-1263.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269.
- Yates D. A CNS gateway for SARS-CoV-2. *Nat Rev Neurosci* 2021; 22:74-75.
- Zhang J, Xu D, Xie B, Zhang Y, Huang H, Liu H, et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav Immun* 2020; 88:50-58.