COVID-19과 연관된 연하장애의 역학과 기전

김두영

가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 재활의학과

The Pathologic Mechanisms and Epidemiology of Dysphagia Associated with COVID-19

Doo Young Kim, M.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Catholic Kwandong University College of Medicine, International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

Through the recent development and supply of COVID-19 vaccines, there is a growing interest in the management of post-treatment complications of survivors after infection, rather than the COVID-19 infection itself. Complications of COVID-19 include respiratory complications, cognitive dysfunction, central nervous system disorders, peripheral nerve disorders, critical-illness related myopathy and polyneuropathy, and dysphagia. However, there are insufficient studies on the pathologic mechanisms and epidemiology associated with COVID-19 and dysphagia. By examining similar coronavirus cases and direct cases, it has been proposed that the dysphagia arises due to damage to the central and peripheral nervous systems, critical-illness related myopathy and polyneuropathy related to intensive care unit management, and intubation damage. Understanding the epidemiology and pathological mechanisms of dysphagia that occur after COVID-19 will help prevent the affliction and manage the prognosis of high-risk patients. (JKDS 2021;11:87-92)

Keywords: COVID-19, Deglutition disorders, Epidemiology, Physiopathology

서론

2019년 이후 전 세계적으로 급격히 확산되고 있는 코로나바이러스감염증-19 (COVID-19, coronavirus disease-2019)은 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome) 감염증과 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(MERS-CoV, middle east respiratory syndrome) 감염증과 마찬가지로 베타코로나바이러스에 속하는 인수공통전염병이다¹. 발병의 원인

지인 중국과 주변국인 우리나라뿐 아니라 유럽과 미국을 포함한 전세계로 COVID-19가 퍼지면서, 세계보건기구(WHO, world health organization)에서는 2020년 3월 11일 세계적 대유행을 선언하였다². COVID-19의 경우 다른 호흡기 증후군을 일으키는 코로나바이러스와 마찬가지로, 주로 호흡기계 합병증을 야기한다. 감염된 환자들 중 중증의 환자들은 기계호흡을 하며 중환자실(ICU, intensive care unit)에서 관리를 받아야 할 수도 있다³. 최근 백신의 개발과 보급으로 인하여 COVID-19의 감염 자체보다는,

투고일: 2021년 5월 3일, 심사일: 2021년 5월 4일, 게재확정일: 2021년 5월 21일
책임저자: 김두영, 인천시 서구 심곡로100길
(22711) 가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 재활의학과
Tel: 032) 290-3111, Fax: 032) 290-2570
E-mail: kdygeno@gmail.com

Copyrights © The Korean Dysphagia Society, 2021.

감염 이후 생존자들에 대한 치료 후 합병증의 관리에 대한 관심이 높아지고 있다⁴. COVID-19의 합병증은 SARS-CoV와 MERS-CoV의 역학과 유사하여, 호흡기계 합병증, 인지 기능장애, 중추신경장애, 말초신경장애, 위험질환 근병증/다발성신경병증(CIM/CIP, critical-illness related myopathy and polyneuropathy), 연하장애 등이 현재까지 보고되고 있다^{4,5}. 이번 종설에서는 COVID-19로 인한 연하장애의 병리기전과 역학에 대해서 알아보려고 한다.

병리기전과 역학

정상적인 연하를 위해서는 구인두 구조물들의 운동기능과 감각기능 간의 적절한 상호작용이 필요하다. 다시 말해서 구인두 구조물들의 구조적, 기능적 이상을 야기할 수 있는 상황에서는 연하장애가 발생할 수 있는 것이다. COVID-19 환자에서 연하 곤란의 정확한 병리기전과 역학적 관계는 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 현재까지 보고된 문헌과, 유사한 바이러스인 SARS-CoV와 MERS-CoV 사례를 통하여 다음과 같이 정리해 볼 수 있다.

1. 신경계 합병증

COVID-19의 주요 임상증상은 호흡기 증상이지만 신경학적 합병증에 대한 보고도 점점 증가하고 있다⁴. 신경학적 합병증은 중추 및 말초신경계에 대한 직접적인 영향으로, 코로나바이러스의 신경친화성(neurotropism)에 의한 손상을 통해 발생할 수 있고, 감염 후 면역 매개 효과 또는 치료에 따른 간접적인 영향에 의한 손상 등을 통해서도 발생할 수 있다⁶. COVID-19 관련 뇌혈관 질환의 병리기전은 미세혈관 혈전증이나 사이토카인 폭풍에 따른 혈소판 기능부전이 포함될 수 있다. 백질뇌병증(Leukoencephalopathy)의 경우는 감염에 대한 전신반응으로 나타나는 저산소혈증 때문에 나타날 수 있다^{7,8}. 또한 감염으로 인한 염증인자들의 활성화 및 응고 시스템의 손상은 D이합체(D-dimer)와 혈소판 이상을 야기하여 신경손상을 초래할 수 있다⁹. 이런 질병에 의한 신경손상뿐 아니라, 치료제로 사용되는 면역억제제나 항바이러스제, 백신과 관련된 염증성 반응도 신경손상을 야기할 수 있다.

코로나 바이러스의 신경친화성(neurotropism)에 의한 직접적인 신경 손상에 대해서 자세히 보자면, 먼저 COVID-19 감염이 체내에 침투하기 위해서는 바이러스의 표면에 있는 ‘스파이크 단백질’이 ‘안지오텐신 전환효소 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2)’에 먼저 결합하게 된다¹⁰. ACE2는 코, 폐, 신장, 간, 혈관, 면역계, 뇌 등

여러 곳에 존재하는데, COVID-19은 이 효소와의 결합을 통해서 우리 몸 속으로 침투한다. 신경계에 존재하는 ACE2에 대한 친화성으로 인하여 코로나 바이러스가 직접 신경계로 침투가 가능하다. 중추신경계의 경우에는 뇌혈관장벽이 무너진 중증의 경우에는 직접 손상을 야기할 수도 있다. 직접적인 손상이 아니라 하더라도 COVID-19이 ACE2에 결합하면 효소로서의 기능이 떨어지게 되고, 이로 인해 안지오텐신이 증가하여 혈관을 수축하게 되고 이로 인하여 뇌를 포함한 다발성 장기부전이 나타날 수도 있다¹⁰.

미세혈관 혈전증에 의해서도 신경계 손상이 생길 수 있다. 코로나 바이러스는 단핵구(monocyte)와 내피세포(endothelial cell) 자극을 통해 외인성 응고경로(extrinsic coagulation pathway)를 활성화시키고, 또한 내피세포에 혈소판 및 백혈구 부착을 증가시켜 내인성 응고경로(intrinsic coagulation pathway)도 활성화시킴으로써 결국 전체적인 혈전 성향을 증가시킨다^{11,12}. 이전 SARS, MERS 감염증 당시에도 일부 혈전 성향이 증가되는 것이 관찰되었으나, COVID-19에서 유독 혈전 질환이 많이 관찰되는 원인이 무엇인지는 아직 명확히 규명되어 있지는 않지만, 다른 바이러스 감염증에 비해 COVID-19 자체가 염증반응을 더욱 유발하는 성향을 가지거나 바이러스에 의한 신체적 부담(viral burden)이 월등히 높다는 가설 등이 제시되고 있다. COVID-19 이후 혈전증 발생증의 기전은 중증질환과 관련된 파종성 혈관 내 응고(Disseminated intravascular coagulation, DIC), 사이토카인 폭풍, 보체 활성화(Complement activation), 대식세포 활성화 증후군(Macrophage activation syndrome), 과페리틴혈증(hyperferritinemia), 레닌-안지오텐신계 과활성화(Renin angiotensin system overactivation)이 기여하는 것으로 알려져 있다¹³.

다른 신경계 손상의 가능성이 있는 기전은 COVID-19이 호흡기 점막이나 혈관에 있는 ACE2에 결합하여 면역반응을 일으키게 되면, 일부에서 면역물질인 사이토카인을 과도하게 분비하는 사이토카인 폭풍(Cytokine storm)에 의한 신경계의 손상이다. 사이토카인 폭풍은 면역 과민반응으로 정상세포를 무차별하게 공격하는 현상으로, 뇌를 포함한 신체 여러 곳에 과도한 염증반응이 생겨 혈액응고가 활성화되거나 산화스트레스에 의하여 장기가 손상될 수 있다¹⁴.

한 단면 연구에서는 26% (51명중 13명)의 환자에서 신경계 이상이 동반되었으며¹⁵, 214명을 대상으로 한 후향적 대규모 코호트 연구에서는 경미한 증상에서부터 뇌졸중 증상까지를 포함하여 신경학적 합병증을 보인 환자는 78명으로 36.4%에 달했다¹⁶. 몇몇의 증례보고를 통해 확인된 COVID-19

환자에서 발생 가능한 신경계통 문제로는 뇌내출혈, 허혈성 뇌졸중, 뇌염(encephalitis), 뇌병증(encephalopathy), 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis), 길랑-바레 증후군, 밀러-피셔 증후군, 기타 다발성신경병증 등이 있다¹⁷⁻²⁶.

연하기능과 연관이 있는 구인두 구조물의 운동과 감각에 대한 신경연결망은 매우 복잡하다²⁷. 중추신경계로는 대뇌 피질(Cortex)과 뇌간의 연하중추(brainstem swallowing center)가 연하기능과 연관이 있고, 말초신경(운동신경, 감각신경)뿐 아니라 뇌신경(CN, cranial nerve)도 연하기능에 중요한 역할을 하고 있다. COVID-19의 합병증으로 인하여 뇌졸중이나, 뇌병증이 올 경우는 중추신경손상에 따른 연하장애가 동반될 수 있다. 또한 길랑-바레 증후군 등의 말초신경질환이 동반됨에 따라 구인두 근육 자체의 약화나 연하와 관련된 뇌신경(CN V, VII, IX, X, XII)에 손상이 발생하여 연하장애가 발생할 수도 있다²⁸. 연하장애와 관련된 뇌신경은 제 5번, 제 7번, 제 9번, 제 10번, 제 12번 뇌신경으로 알려져 있다. 이 중 증례에서 보고된 제 9번 뇌신경은 혀인두신경(glossopharyngeal nerve)으로, 주로 감각신경으로 혀 뒤쪽 1/3과 인두의 일반감각을 담당하고, 혀의 뒤쪽 1/3으로부터 오는 맛감각을 담당한다. 제 10 뇌신경인 미주신경(vagus nerve)의 기능은 매우 복잡하지만 세가지로 요약할 수 있다. 첫째 연구개, 인두, 후두에 있는 근육을

지배하고 둘째 흉부와 복부기관에 부교감신경을 공급해주며 세 번째는 인두 후두 그리고 흉부와 복부의 기관으로부터 오는 일반감각과 인두의 뒤쪽에 있는 맛감각을 담당한다. 혀밑신경(hypoglossal nerve)은 제 12뇌신경으로, 혀의 내재근육과 외재근육의 대부분을 지배하여 혀의 움직임을 조절하는 역할을 한다. 이와 같이 연하와 관련되어 다양한 기능을 하는 뇌신경의 손상이 생긴다면 연하장애가 발생할 수가 있다.(Fig. 1)

COVID-19 이후 신경계 합병증으로 인한 연하장애의 경우 역학연구 사례는 없고 대신 증례 혹은 증례군으로 보고되고 있다. CN X, XII 신경의 마비를 나타내는 Tapia 증후군이 동반된 증례와, 길랑-바레 증후군으로 인한 CN III, VI, VII 신경의 마비로 연하곤란이 발생한 증례가 보고되고 있다^{6,26}. Aoyagi 등은 COVID-19 이후 IX, X 신경 마비로 연하곤란이 발생한 환자에 대한 증례를 보고하였다²⁵.

2. 위험질환 근병증/다발성신경병증(CIM/CIP, critical-illness related myopathy and polyneuropathy) 및 중환자실 관련 위약(ICU-acquired weakness)

중국의 자료에 따르면 COVID-19의 증례치사율(case fatality rate)은 2.3%가량이고, 중환자실에서 관리를 받아야 할 정도의 중증의 경우는 18.5%에 달한다고 한다²⁸. 미

Fig. 1. A schematic diagram showing a swallowing function network and pathophysiology of dysphagia after COVID-19. The swallowing function network is a complex connection between the cerebral cortex, brainstem, cranial nerves, peripheral nerves and swallowing related structures. The pathologic mechanisms of the central and peripheral nerves and of the muscle structures related to swallowing may be the cause of dysphagia. Intubation can also cause dysphagia by affecting motor and sensory structures related to swallowing.

국의 통계에서는 14.2%가량이 중환자실에서 관리를 받아야 한다고 한다²⁹.

CIM/CIP은 입원진단과 관계없이 장기간 중환자실 입원 환자에서 자주 볼 수 있는 질환이다³⁰. COVID-19으로 인하여 중환자실 입원이 길어지게 되면 이와 관련된 CIM/CIP로 인하여 구인두 구조물의 운동기능과 감각기능의 저하가 발생하게 되고, 이로 인하여 연하장애가 발생할 수 있다. 한 코호트 연구에서는, 주진단과 상관없이 CIP가 있는 환자의 22명 중 20명에서 연하장애가 발생하였음을 보고하였다³¹. CIM의 경우 유사한 질병군인 SARS-CoV에서부터 그 근거를 찾을 수 있다. Lau 등은, SARS-CoV의 생존자를 3개월간 추적관찰하여 근육 위약이 나타났음을 보고하고 있고, Lee 등도 61%의 SARS-CoV 환자들이 초기에 근육통과 크레아틴 키나아제(CK, creatine kinase)의 상승을 보인다고 보고하였다^{32,33}. 중국에서 최근 발표된 COVID-19 연구에서 근육통은 입원 환자의 44% 정도 관찰되었으며, 입원 환자의 33%에서 CK 증가가 관찰되었다고 한다³⁴. 이런 COVID-19 이후 발생하는 근육통 및 CK상승은 근육 파괴가 나타날 수 있음을 시사한다. 다만 이런 근육의 파괴의 원인(바이러스성 근염, 중환자실 관련 근육병 등)에 대하여 명확하게 규명된 연구는 없지만, 이런 근육의 손상이 구인두 구조물에서 동반된다면, 이로 인한 구인두 연하장애가 나타날 수 있다. 또한 침상에 누워만 있는 상태(bedridden state)가 1주일 이상 지속될 경우 2형 근섬유의 위축이 일어나게 되어 중환자실 관련 위약(ICU-acquired weakness)이 발생할 수 있고, 이로 인한 구인두 근육의 위약은 연하장애를 야기할 수 있다⁵.(Fig. 1)

영국의 한 코호트 연구에서는 720명의 COVID-19 감염으로 입원한 사람 중 204명(28.3%)이 기계호흡을 위한 중환자실 관리가 필요하였고, 이 중 50%가 연하곤란 증상을 호소하여 연하장애 평가를 시행하였다고 보고하였다. 연하장애 평가를 시행한 코호트 환자들 중 구강식이 제한될 정도로 심한 경우는 일반 병실에서 평가가 의뢰된 경우는 22% 정도이었지만, 중환자실에서 평가된 경우는 67%에 달하였다³⁵.

3. 삽관 후 연하장애(PED, Postextubation dysphagia)

삽관 후 연하장애는 호흡부전으로 인하여 기계적 호흡을 장기간 시행한 환자의 67.5%에서 보고된다³⁶. COVID-19 자체의 병리기전과 별개로, 삽관 후 생길 수 있는 기계적 압박에 따른 후두의 손상과 고유감각(proprioception)의 감소는 연하장애를 일으킬 수 있는 분명한 원인이 된다.(Fig. 1)

삽관 후 인두, 후두, 기관에는 부종, 발적, 육아조직발생, 성대 마비, 기도협착, 성문하협착증, 성문하점막부종, 점막 병변, 궤양, 골절 및 탈골 등이 발생할 수 있다³⁷. 연하곤란과 관련하여, 생각할 수 있는 손상의 메커니즘은, 기도 혹은 기관 내 관에 의한 기계적 후두 손상이다. 후두의 손상은 성문상, 성문, 성문 하 부위의 골절 혹은 탈골, 그리고 점막의 손상으로 정의할 수 있다. 부종과 발적과 같은 경미한 손상의 경우 95%의 환자에서 동반된다. 조금 더 심각한 손상의 경우인 궤양과 육아조직발생은 각각 31%, 27%가량 보고되고 있다. 가장 심한 손상에 속하는 성대 마비는 21%, 성문하 협착은 13%, 성문협착 6%, 모뿔연골전위(arytenoid cartilage displacement)는 5% 미만으로 보고되고 있다³⁸. 이러한 기계적 손상으로 인한 인두와 후두의 운동기능 및 감각기능 손상과 화학 수용체(chemo-receptor) 및 기계 수용체(mechano-receptor)의 변화는 연하장애를 야기할 수 있다. 또한 삽관으로 인한 감각기능의 저하로 인하여 연하 반응의 지연 또한 연하장애를 야기할 수 있다. Larminat 등은 삽관 후 하루가 지난 환자에게 생리식염수를 인두 내로 투여해 보았고, 62%의 환자에서 연하 반응의 지연을 보인다고 하였다³⁹.

전반적으로, 삽관 후 연하장애는 삽관하는 전체 환자의 49%에서 동반된다고 알려져 있다³⁸. Skoretz 등은 2014년도 연구에서, 12시간 미만으로 삽관을 유지하는 환자의 1%, 12시간에서 24시간 이내로 삽관을 유지하는 환자의 8%, 24시간에서 48시간 이내로 삽관을 유지하는 환자의 16.6%, 48시간 이상 삽관을 유지하는 환자들의 67.5%가 연하곤란을 겪는다고 보고하였다³⁶. COVID-19 이후 삽관 환자에서 연하곤란을 보고한 코호트 연구에 따르면, 중환자실에서 삽관 제거 후 구강식이 시작된 기간은 평균적으로 5.3일이 소요되었으며, 이후에도 식이 변형이 필요한 환자는 59%에 달하였다. 또한 삽관 유지 기간과 삽관 제거 후 구강식이 시작된 기간에는 유의한 상관관계가 확인되었다³⁵.

결론

COVID-19와 연하장애간의 병리기전과 역학에 대하여 제대로 진행된 연구는 아직까지 부족하다. 하지만 유사한 코로나바이러스들의 사례와 COVID-19의 직접적인 증례들을 통하여, 감염과 치료와 관계되어 발생할 수 있는 신경계통의 손상이나 중환자실 관리와 관계되어 발생할 수 있는 근육병증, 신경병증 그리고 삽관으로 인하여 발생할 수 있는 연하관련 구조물의 손상이 연하장애를 일으킬 수 있음을

알 수가 있다. COVID-19 이후 발생할 수 있는 연하장애와 관련된 고위험환자들에 대해서 연하장애 발생의 예방과 예후관리가 필요할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci Total Environ*. 2020;730:138996.
2. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
4. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol*. 2020;11:640.
5. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94:959-69.
6. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767-83.
7. Lang M, Buch K, Li MD, Mehan WA, Jr., Lang AL, Leslie-Mazwi TM, et al. Leukoencephalopathy Associated with Severe COVID-19 Infection: Sequela of Hypoxemia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41:1641-5.
8. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology*. 2020;297:E223-e7.
9. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666-87.
10. Yang, J., Petitjean, S. J., Koehler, M., Zhang, Q., Dumitru, A. C., Chen, W., ... & Alsteens, D. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nature communications*. 2020;11(1), 1-10.
11. Chauhan, A. J., Wiffen, L. J., & Brown, T. P. COVID-19: a collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9), 2110-2117.
12. Al-Ani, F., Chehade, S., & Lazo-Langner, A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research*. 2020;192, 152-160.
13. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. Thrombosis in COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(12), 1578-1589.
14. Mishra, R., & Banerjee, A. C. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue!. *Frontiers in immunology*. 2020;11, 2204.
15. Poussardin C, Oulehri W, Isner ME, Mertes PM, Collange O. In-ICU COVID-19 patients' characteristics for an estimation in post-ICU rehabilitation care requirement. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:479-80.
16. Iaccarino MA, Tenforde AS, Zafonte RD, Silver JK, Hefner J, Paganoni S. Neurological Manifestation of COVID-19 and the Enhanced Role of Physiatrists. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99:858-9.
17. Heman-Ackah SM, Su YS, Spadola M, Petrov D, Chen HI, Schuster J, et al. Neurologically Devastating Intracranial Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Neurosurgery*. 2020;87:E147-e51.
18. Vitale JA, Perazzo P, Silingardi M, Biffi M, Banfi G, Negrini F. Is disruption of sleep quality a consequence of severe Covid-19 infection? A case-series examination. *Chronobiol Int*. 2020;37:1110-4.
19. Efe IE, Aydin OU, Alabulut A, Celik O, Aydin K. COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor. *World Neurosurg*. 2020;140:46-8.
20. Kishfy L, Casasola M, Banankhah P, Parvez A, Jan YJ, Shenoy AM, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid-19. *J Neurol Sci*. 2020;414:116943.
21. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7.
22. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol Sci*. 2020;41:1657-8.
23. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve*. 2020;62:E48-e9.
24. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95:e601-e5.
25. Aoyagi Y, Ohashi M, Funahashi R, Otaka Y, Saitoh E. Oropharyngeal Dysphagia and Aspiration Pneumonia Following Coronavirus Disease 2019: A Case Report. *Dysphagia*. 2020;35:545-8.
26. Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology*. 2020;95:312-3.
27. Dziewas R, Warnecke T, Zürcher P, Schefold JC. Dysphagia in COVID-19 -multilevel damage to the swal-

- lowing network? *Eur J Neurol*. 2020;27:e46-e7.
28. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-51.
 29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323:2052-9.
 30. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005;32:140-63.
 31. Ponfick M, Linden R, Nowak DA. Dysphagia--a common, transient symptom in critical illness polyneuropathy: a fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing study*. *Crit Care Med*. 2015;43:365-72.
 32. Lau HM, Lee EW, Wong CN, Ng GY, Jones AY, Hui DS. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1134-40.
 33. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348:1986-94.
 34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
 35. Dawson, C., Capewell, R., Ellis, S., Matthews, S., Adamson, S., Wood, M., et al. Dysphagia presentation and management following COVID-19: an acute care tertiary centre experience. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2020;1.
 36. Skoretz SA, Yau TM, Ivanov J, Granton JT, Martino R. Dysphagia and associated risk factors following extubation in cardiovascular surgical patients. *Dysphagia*. 2014;29:647-54.
 37. Postma GN, McGuirt WF, Sr., Butler SG, Rees CJ, Crandall HL, Tansavatdi K. Laryngopharyngeal abnormalities in hospitalized patients with dysphagia. *Laryngoscope*. 2007;117:1720-2.
 38. Brodsky MB, Levy MJ, Jedlanek E, Pandian V, Blackford B, Price C, et al. Laryngeal Injury and Upper Airway Symptoms After Oral Endotracheal Intubation With Mechanical Ventilation During Critical Care: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46:2010-7.
 39. de Larminat V, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM. Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995;23:486-90.