

13. gennaio

Le misteriose origini della “mental fog” e della “coronasonnia”: la nebbia mentale (Parte prima)

“Devo andare. La nebbia sta salendo”.

Emily Dickinson

ultime parole prima di morire, 15 maggio 1886

Premessa:

Il team di **Jennifer Frontiera** del *NYU Grossman School of Medicine*. In uno studio prospettico, multicentrico, osservazionale su adulti ricoverati in ospedale nell'area metropolitana di New York City con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio ha rilevato che su **4.491** pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale durante il periodo di studio, **606** (13,5%) hanno sviluppato un **nuovo disturbo neurologico** in una mediana di 2 giorni dall'esordio dei sintomi di COVID-19.

Le diagnosi più comuni erano **encefalopatia tossica/metabolica (6,8%), convulsioni (1,6%), ictus (1,9%) e danno ipossico/ischemico (1,4%)**.

I pazienti con disturbi neurologici erano più spesso *anziani, maschi, bianchi, ipertesi, diabetici*, intubati e avevano punteggi **SOFA (Sequential Sequential Insufficienza d'organo) (tutti $p < 0,05$)**.

Il **13,5%** dei pazienti con COVID-19 erano associati ad un aumentato rischio di **mortalità intraospedaliera** e ad una **ridotta probabilità di dimissione a casa**.

Nei sei mesi successivi il follow-up rilevava che, circa la metà dei pazienti di quel gruppo sopravvissuti presentava **ancora problemi cognitivi** ed una condizione persistente di **annebbiamento mentale** (Mental fog) associato a cambiamenti dell'umore ed modificazioni significative del sonno

Mental fog

In particolare la condizione di *mental fog* viene riferita praticamente da tutti i pazienti sopravvissuti al covid e facenti parte del covid lungo

Il poeta cinese **Ma Changsan** scrive che *se il vento è amico dei pettegolezzi, la pioggia è amica dei sentimenti, la nebbia è amica dei complotti* e metaforicamente per quanti sforzi facciamo al momento non abbiamo nessun riscontro di un “complotto anatomico patologico” (presenza del virus) riconducibile o capaci di mediare al perdurare dell'annebbiamento cerebrale, delle alterazioni comportamentali, e del sonno

Le basi anatomico patologiche

L'unico studio completo ed esaustivo disponibile è quello condotto presso il laboratorio di neuropatologia del **Banner Sun Health Research Institute** diretto da **Geidy Serrano** condotto sui cervelli di 20 persone morte di COVID-19 ha rilevato che solo quattro contenevano materiale genetico che indicava un'infezione in almeno una delle 16 aree studiate.

Le aree esplorate includevano quelle con i nuclei dei nervi cranici, compreso il bulbo olfattivo, il *nucleo motorio midollare dorsale del nervo vago* e i nuclei del *nervo trigemino pontino*, nonché le aree eventualmente esposte all'ingresso ematogeno, compreso il *plesso coroideo*, le *leptomeningi*, l'*eminenza mediana dell'ipotalamo* e l'area postrema del midollo.

I soggetti avevano un'età compresa tra **38 e 97** (media 77) con 9 femmine e 11 maschi. La maggior parte dei soggetti presentava reperti **neuropatologici tipici legati all'età**.

Due soggetti presentavano una neuropatologia grave, uno con un *grande infarto cerebrale acuto* e uno con *encefalite emorragica*, che era inequivocabilmente correlato alla loro malattia COVID-19. La maggior parte degli altri **18 soggetti** presentava un'istopatologia non specifica, inclusa l'immunoreattività della sostanza bianca della proteina precursore β -amiloide focale e numerose cellule mononucleate perivascolari sparse.

Solo **Quattro soggetti (20%) avevano RNA SCV2** in una o più regioni cerebrali tra cui **il bulbo olfattivo, l'amigdala, l'area entorinale, la neocorteccia temporale e frontale, il midollo dorsale e le leptomeningi**.

Il soggetto con encefalite era SCV2-positivo in un'area istopatologicamente colpita, la **corteccia entorinale**, mentre il soggetto con il grande infarto cerebrale acuto era SCV2-negativo in tutte le regioni del cervello.

Epicrisi

Geidy Serrano ritiene che i dati morfologici legati al COVID-19 tendono ad essere **sottili, sfumati, piuttosto che drammatici**, in altre parole, tutto ciò che colpisce il cervello, qualsiasi insulto minore, potrebbe essere significativo nella cognizione e tra i "complotti" possiamo includere anche emorragie, coaguli di sangue, infiammazioni, privazione di ossigeno e interruzione della barriera ematoencefalica protettiva.

L'unico dato morfologico certo è la localizzazione al bulbo olfattivo, localizzazione che suggerisce Anche il potenziale percorso per il virus per arrivare dal sistema respiratorio al cervello. Tutto concorre a ipotizzare che il virus sembra in grado di infettare e uccidere le cellule nervose nel bulbo olfattivo, il che potrebbe spiegare perché molti pazienti COVID perdono l'olfatto e alcuni non lo riacquistano mai. In altre aree del cervello, tuttavia, non ci sono riscontri obiettivi che testimoniano una infezione.

E' sempre ipotizzabile che il virus può infettare le cellule che rivestono i vasi sanguigni, comprese quelle che viaggiano attraverso il cervello. Pertanto quando il sistema immunitario insegue queste cellule infette, potrebbe inavvertitamente "uccidere" i neuroni vicini e causare problemi neurologici che descriviamo.

COVID-19 può anche danneggiare il cervello producendo causando coaguli di sangue o sanguinamento che provocano un ictus. Può danneggiare le cellule protettive e le strutture molecolari della barriera emato encefalica consentendo l'ingresso di sostanze nocive legate all'infiammazione. E la malattia può danneggiare i polmoni di una persona così gravemente che il suo cervello non riceve più abbastanza ossigeno. Questi effetti indiretti sembrano essere un problema molto più grande di qualsiasi infezione diretta dei neuroni, anche se le particelle virali nel tessuto cerebrale non sono vicine a dove ci sono lesioni o danni"

Virus spettatore

Prende sempre più forma che il **virus possa essere uno "spettatore"** che non ha molto effetto sulle cellule cerebrali e che potrebbe essere eliminato dalle aree del cervello dopo aver causato danni permanenti.

Il team Frontiera ha studiato i livelli di sostanze tossiche associate all'**Alzheimer** e ad altre malattie del cervello nei pazienti più anziani con COVID-19 che sono stati ricoverati in ospedale.

La **tau totale sierica, ptau-181, GFAP, NFL, UCHL1 e beta-amiloide (Aβ-40,42)** sono stati misurati in pazienti ospedalizzati COVID-19 senza una storia di demenza e confrontati tra pazienti con o senza encefalopatia, in -morte ospedaliera rispetto alla sopravvivenza e dimissione domiciliare rispetto ad altre disposizioni utilizzando analisi di regressione dei rischi proporzionali di Cox multivariabili.

Tra **251** pazienti, **ptau-181 e UCHL1** sierici al ricovero erano significativamente elevati nei pazienti con encefalopatia (entrambi P <0,05) e **tau totale, GFAP e NFL** erano significativamente inferiori in quelli dimessi a casa (tutti P <0,05).

Questi marcatori erano correlati in modo significativo con la gravità della malattia COVID. **NFL, GFAP e UCH-L1** erano significativamente più alti nei pazienti COVID ospedalizzati rispetto ai controlli non COVID con decadimento cognitivo lieve o malattia di Alzheimer (AD).

In conclusione : i biomarcatori neurodegenerativi legati all'età **erano elevati** ai livelli osservati nell'AD e associati a encefalopatia e a esiti peggiori tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Il rischio: non uscire mai dal tunnel del Covid

I livelli erano davvero alti, superiori a quelli che vediamo nei pazienti che hanno il morbo di **Alzheimer**" sono una fotografia di un livello molto grave di lesione cerebrale che si sta verificando in quel momento.

Non è chiaro per quanto tempo questi livelli rimangano alti ma non è da escludere la possibilità il COVID-19 possa causare lesioni cerebrali che aumentano il rischio di sviluppare l'Alzheimer più avanti nella vita.

Le osservazioni cliniche (poche) ci dicono che pazienti COVID-19 che soffrono di gravi problemi neurologici tendono a migliorare nel tempo, come riferito da alcuni preprint che hanno misurato la funzione mentale sei e 12 mesi dopo una degenza in ospedale e che riportano un miglioramento nei punteggi cognitivi. Ma gli stessi studi ci dicono che la metà dei pazienti in non era ancora tornata alla normalità dopo un anno e la "mental fog" era costantemente presente *La nebbia può penetrare dall'esterno e giungere fino a te; può invaderti (Philip K. Dick)*

Che fare?

E' indispensabile e urgente offrire una sorta di terapia per queste persone e trattare quella persona all'inizio della malattia piuttosto che quando la malattia è avanzata così tanto da creare danni che non possono essere invertiti.

Psicologi, psichiatri e neurologi dovrebbero interagire nella gestione di questi pazienti a cominciare dalla coronasonnia che analizzeremo domani

La nebbia sta velando il fiume, lascia un grigio confacente alle ipotesi.(Chaim Guri)

(to be continued)...

Riferimenti

-Serrano GE et al

Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease. medRxiv [Preprint]. 2021 Feb 18:2021.02.15.21251511.

-Frontera JA et al. **Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. Neurology. 2021 Jan 26;96(4):e575-e586.**

Un anno fa... Badeker/Replay del 13 Gennaio 2021

"TOR-Lisosomi" per favorire l'escape endosomiale

Il primo lavoro che utilizza la CRISP per comprendere come mRNA del vaccino diventa disponibile all'interno dell'endosoma.

Protagonista o spettatore ?



