

23. Aprile

Sonno pandemico: avviso ai “morfeonauti” (Parte seconda)

*Il segreto dell'uomo, il segreto della vita è il sonno.
È il sonno a rendere possibile la vita.
Sono assolutamente convinto che se si impedisse all'umanità di dormire
si perpetrerebbero massacri senza precedenti, la storia finirebbe.*
EM Cioran

Tra gli adulti sani, la prevalenza dell'insonnia durante il *lockdown* sembrava rimanere simile al periodo *prelockdown*. Tuttavia, i medici del sonno segnalano un aumento del numero di pazienti in cerca di aiuto per l'insonnia e i disturbi del sonno nella fase sonno-veglia ritardata.

I fattori sottostanti non sono noti, ma potrebbero essere correlati alla disponibilità di *strutture di teleconsulto*, alla capacità di dedicare tempo libero ai problemi di salute e alla maggiore consapevolezza dei problemi di salute in considerazione della situazione prevalente.

Contrariamente agli adulti, i disturbi del sonno sono aumentati tra i bambini. C'è stato un aumento della *difficoltà ad addormentarsi, risvegli notturni, incubi, terrori del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna* nella fascia di età preadolescente.

Invasione del sistema nervoso

Per SARS-CoV-2 sono stati suggeriti diversi potenziali percorsi di neuro-invasione. Può avere una *diffusione trans-sinaptica* in cui il virus viaggia retrogrado al SNC dopo essere entrato nei terminali nervosi periferici dei suoi organi bersaglio primari, vale a dire la mucosa oronasale e i polmoni. Dalla mucosa nasale, può diffondersi attraverso la *placca cribriforme* e le vie olfattive per raggiungere la corteccia cerebrale. SARS-CoV-2 può anche entrare nel SNC attraversando la *barriera emato-encefalica (BBB)* attraverso una delle due vie: infettando e attraversando l'endotelio vascolare o infettando i leucociti, che poi attraversano la BBB (meccanismo del “cavallo di Troia”). (Vedi i diversi Badeker sull'argomento)

Una volta all'interno del cervello, SARS-CoV-2 invade i tessuti con i recettori ACE-2, tra cui la *corteccia frontotemporale*, gli *organi circumventricolari*, il *talamo* e il tronco cerebrale che coinvolgono, tra gli altri, il midollo *ventrolaterale rostrale*.

L'espressione di ACE-2 è stata riportata anche *nell'ipotalamo* e nel' ipofisi.

Il coinvolgimento dell'*ipotalamo* e del *tronco cerebrale* può comportare una compromissione della regolazione del *ciclo sonno-veglia* e *disautonomia con disfunzione cardiorespiratoria*, con conseguente scarsa qualità del sonno che si presenta come insonnia e disturbi respiratori del sonno.

Invasione sistemica

Sebbene l'organo principale coinvolto nella SARS-CoV-2 siano i polmoni, anche altri organi, inclusi cuore e reni, possono essere infettati causando *disordini cardiorespiratori e metabolici*. Il primo può provocare eventi *ipossico-ischemici* e il secondo provoca *encefalopatia metabolica*.

Inoltre, una risposta infiammatoria sistemica può *aumentare la permeabilità del BBB*, predisponendo così il cervello *all'insulto immunologico da una tempesta di citochine*, che può precipitare le *caratteristiche neuropsichiatriche*. Questo, a sua volta, può causare disturbi del sonno.

Inoltre, la possibilità di **fibrosi polmonare** dopo una grave polmonite da COVID può causare OSA e ipoventilazione correlata al sonno come complicanza post-COVID a lungo termine.

L'iperinfiammazione sistemica che porta a un'immunità "squilibrata" in COVID-19 può portare alla compromissione della BBB e al coinvolgimento dell'asse intestino-cervello, aumentando così la possibilità di sviluppare disturbi neuroinfiammatori e neurodegenerativi cronici come **il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la narcolessia e disturbi del sonno associati**.

Indirettamente correlato al COVID-19

Fattori sociali

Durante la pandemia, i pazienti COVID-19 sono confinati negli ospedali o messi in quarantena nelle loro case/strutture. La maggior parte della popolazione non infetta rimane confinata nelle proprie case. Il COVID-19 è stato collegato a un **aumento dell'ansia e del disagio psicologico** nei pazienti affetti. Il **disagio psicologico** può derivare da disagio fisico, ricovero in uno scenario sconosciuto tra caregiver sconosciuti e incertezza nel corso della malattia. Infatti, la salute mentale disturbata e le sequele **neuropsichiatriche** a lungo termine possono seguire la malattia COVID-19 in pazienti vulnerabili. Lo stress e la cattiva salute mentale, a loro volta, interrompono il sonno.

La popolazione non infetta riporta anche **ansia, stress e disturbi del sonno significativi**. Ciò può essere dovuto all'interruzione del **ritmo circadiano** a causa della mancanza di esposizione alla luce intensa, al cambiamento del modello sonno-veglia, all'esercizio fisico ridotto, all'imprevedibilità per quanto riguarda la salute e le condizioni economiche nella popolazione generale confinata in casa.

Relazione con i cambiamenti nelle politiche sanitarie

Dall'inizio di questa pandemia, l'attenzione del sistema sanitario si è spostata sul COVID-19, e giustamente. Ma questo ha avuto un impatto significativo sulla disponibilità di cure mediche per i pazienti che soffrono di altri disturbi medici, compresi quelli con malattie **neuropsichiatriche pre-pandemiche**.

Infatti, i pazienti con malattie **neuropsichiatriche pre-pandemiche** come il **morbo di Parkinson** hanno riportato significativi disturbi del sonno.

La pandemia ha influenzato in modo significativo la pratica della "medicina del sonno" e ha influenzato la cura dei pazienti con disturbi del sonno anche prima della pandemia.

È stata segnalata una riduzione significativa degli studi di **titolazione della pressione positiva continua delle vie aeree (PAP) o bilivello della pressione positiva delle vie aeree (PAP)**.

A causa del rischio di generazione di aerosol, l'uso di PAP è stato addirittura sconsigliato.

Questi cambiamenti nelle politiche sanitarie avrebbero potuto comportare un aumento dell'ansia e del disagio psicologico e contribuito a un ulteriore peggioramento del sonno nei pazienti con preesistenti disturbi del sonno.

L'aumento dell'ansia e del disagio psicologico attivano **l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene** e stimolano la **secrezione di cortisolo**. L'interruzione del sonno derivante dall'aumento dell'ansia e del disagio psicologico può ulteriormente peggiorare lo stress, formando un "circolo vizioso" tra lo stress e l'interruzione del sonno.

L'**ipercortisolismo** risultante smorza le **vie proinfiammatorie** e l'**immunità antivirale** ne risente. L'aumento dei livelli di noradrenalina nei pazienti con disturbi del sonno sopprime le cellule **natural killer**, compromettendo così ulteriormente lo stato immunitario.

La riduzione della **melatonina** notturna, osservata nei pazienti con disturbi del sonno, può privare il paziente delle sue *proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e immunomodulatorie, aumentando così il rischio di infezione.*

Pertanto, l'eziologia dei disturbi del sonno durante il COVID-19 **appare multifattoriale**. Se lasciata incustodita, la privazione del sonno può comportare un miglioramento del funzionamento delle **citochine proinfiammatorie** tra cui l'**interleuchina (IL)-1, IL-6** e il **fattore di necrosi tumorale-alfa**; e **soppressione delle citochine antinfiammatorie** inclusa IL-10.

Ciò può predisporre i pazienti a disturbi infiammatori migliorando l'espressione dei **geni proinfiammatori**. **Influendo** sugli enzimi antiossidanti, la privazione del sonno a lungo termine può anche precipitare lo stress ossidativo. Le anomalie del sonno non gestite nella popolazione generale aumentano il rischio di COVID-19 e possono influenzare negativamente il recupero delle persone infette. Pertanto, l'interruzione del sonno durante la pandemia sembra svolgere un ruolo essenziale nella propagazione del COVID-19.

Effetto della pandemia sui pazienti con disturbi del sonno esistenti

C'è un aumento del rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 tra i pazienti con disturbi del sonno, in particolare OSA. La pandemia ha portato alla chiusura delle strutture di medicina del sonno e a un forte calo dei servizi disponibili, lasciando i pazienti con disturbi del sonno senza cure. Col tempo, molti centri hanno scelto di servire i loro pazienti tramite la telemedicina e hanno fornito cure limitate. *La pandemia è diventata un vantaggio per lo sviluppo di strutture di telemedicina e molti medici preferiscono continuare anche dopo la fine della pandemia.*

Ciò potrebbe ridurre il costo dell'assistenza per i pazienti, in particolare i costi indiretti sostenuti per il trattamento.

Prospettive a lungo termine dei disturbi del sonno in vista della pandemia, l'infezione da SARS-CoV-2 può lasciare una cicatrice permanente sotto forma di sequela neuropsichiatrica. Il 12% dei soggetti ha riportato insonnia fino a 24 mesi dopo il recupero dall'infezione da SARS e MERS. L'insonnia è stata segnalata in quasi un terzo dei pazienti anche dopo mesi di guarigione dall'infezione da SARS-CoV-2.

La letteratura derivata dall'infezione da SARS mostra che **quasi un quarto dei pazienti** soffre di ansia, sentimenti depressivi e disturbo da stress post-traumatico (PTSD) durante l'infezione acuta fino a dopo 6 mesi.

Questi disturbi sono frequentemente associati a disturbi del sonno, in particolare all'insonnia. Altri disturbi del sonno, ad esempio la "sindrome delle gambe senza riposo", **la parasonnia** possono insorgere in associazione con psicotropi usati per il trattamento di questi disturbi. Allo stesso modo, è stato riscontrato che gli operatori sanitari presentavano ansia, caratteristiche depressive e PTSD durante e dopo la pandemia di SARS. Pertanto, è necessario sottoporre a screening gli operatori sanitari per i disturbi del sonno e i disturbi del sonno anche dopo la fine della pandemia di COVID-19.

Perché è necessario prestare attenzione ai disturbi del sonno durante le pandemie?

Diversi fattori sottolineano la necessità di prestare attenzione al sonno. In primo luogo, i cambiamenti infiammatori sistemici e i disturbi del sonno corrono in un circolo vizioso. Per interromperlo, occorre prestare attenzione a ridurre l'infiammazione sistemica e ripristinare una buona qualità e un sonno ottimale.

In **secondo luogo**, la vaccinazione è considerata un'arma importante contro l'infezione da SARS-COV-2. La privazione del sonno riduce la risposta immunitaria ai vaccini e la durata ottimale del sonno è importante per il montaggio di un'adeguata risposta immunologica dopo la vaccinazione. Tuttavia, i dati sulla qualità del sonno non sono disponibili.

In **terzo luogo**, il momento della vaccinazione è importante poiché la risposta immunitaria segue un modello circadiano, essendo maggiore se il vaccino viene somministrato nelle ore mattutine. In quarto luogo, i soggetti con OSA sono a più alto rischio di complicazioni dovute all'infezione da SARS-COV-2 come l'ammissione alle unità di terapia intensiva e la morte.

È noto che l'obesità è un fattore di rischio per l'OSA. Aumento della produzione di **citochine, adiponectina ridotta, disfunzione endoteliale, attivazione della cascata pro trombotica, lipidi ectopici nelle cellule alveolari di tipo 2 e resistenza all'insulina** sono stati proposti per peggiorare il decorso dell'infezione da SARS-COV-2 tra questi individui.

È stato riscontrato che l'OSA peggiora molti di questi parametri, aggiungendo il rischio riportato in studi precedenti.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 aprile 2021

Veicoli per la somministrazione intranasale di un vaccino

La somministrazione intranasale di vaccini, utilizzando ad esempio uno spray, è una modalità attraente di immunizzazione. La mucosa nasale, è una sede strategica per la stretta associazione al NALT il tessuto linfoide associato al rinofaringe (Kiyono, H. 2004) NALT contiene tutte le cellule linfoidi necessarie per l'induzione e la regolazione delle risposte immunitarie della mucosa agli antigeni che vengono rilasciati nella cavità nasale; è un potente sito aia ai fini dell'induzione che per una mancata risposta sistemica in quanto capace di modulare meccanismi di tolleranza attraverso la produzione di segnali regolatori positivi e negativi per l'induzione rispettivamente dell'immunità antigene-specifica e della tolleranza. (Prakken, BJ 1997) Di fatto è definibile come un "Ambiente Th 0". indicando che queste cellule T sono in grado di diventare Th1 o Th 2 in seguito ad esposizione antigenica (Vajdy, M. & O'Hagan 2001)

Per una somministrazione ottimale di un vaccino sono necessari adiuvanti e veicoli specifici. Sviluppo di vaccini basati su NALT La vaccinazione nasale si è dimostrata un regime efficace per la stimolazione del sistema immunitario respiratorio che richiede una dose di antigene molto inferiore rispetto alla vaccinazione orale per l'induzione di risposte immunitarie sistemiche e mucose antigenespecifiche. (Mestecky J) Veicoli per antigeni solubili Gli antigeni sono noti per essere più immunogenici in forma particellare che in forma solubile, ma sono vulnerabili agli enzimi di degradazione dell'antigene e agli acidi associati all'ambiente mucoso. Per superare questi ostacoli, molti sforzi sono stati concentrati sulla creazione di nuovi veicoli vaccinali non tossici e non immunogenici in grado di fornire efficacemente anche la forma solubile di antigene al tessuto induttivo della mucosa organizzato. Tali veicoli devono proteggere i

componenti del vaccino dalla degradazione, migliorare il loro assorbimento dalle superfici mucose e forse funzionare come adiuvante. (Yuki Y. 2003)

Proteine fusogeniche Tra i vari candidati per il rilascio dell'antigene della mucosa, la proteina di fusione associata al virus Sendai sembra particolarmente adatta a funzionare come una molecola che guida l'antigene attraverso l'epitelio della mucosa (Yonemitsu Y 2000) Liposomi fusogenici La proteina di fusione può essere coniugata a liposomi che contengono l'antigene di interesse. Il trasferimento può essere monitorato con marcaggio fluorescente che assicura il trasferimento fino alle cellule M (Kunisawa, J. 2001) . Inoltre, è stato dimostrato che un liposoma fusogenico HVJ che trasporta l'antigene della glicoproteina 160 dell'HIV è un potente strumento per indurre IgG sieriche specifiche per gp160 e IgA mucosale specifica per gp160 è stata rilevata anche nel lavaggio nasale, saliva, estratto fecale e lavaggio vaginale Dimostrando un trasporto fusogenici (o liposomi HVJ) trasporta efficace capace di attivare la produzione di Ig A - antigene-specifiche nei siti effettori della mucosa distanti. Inoltre, questo metodo di immunizzazione può anche la produzione di IgG) nel compartimento sistemico (Sakaue, G 2003) Veicoli verso M cell specifici Poiché le cellule M per il campionamento dell'antigene sono sparse in tutto l'epitelio NALT , sembra logico sviluppare un vaccino nasale mirato alle cellule M. Un approccio promettente è stato quello di utilizzare una molecola coinvolta nel normale corso dell'invasione di un agente infettivo.

Reovirus Il Reovirus, un patogeno enterico, è noto per invadere il suo ospite attraverso le cellule M che si trovano nell'epitelio delle placche di Peyer . La proteina emoagglutinina $\sigma 1$ virale (45 kDa) del reovirus ha un ruolo cruciale nell'adesione e nell'ingresso nelle cellule M . È stato dimostrato che il virus riconosce le cellule M di topo presenti nelle vie aeree e la forma ricombinante della proteina $\sigma 1$ può legarsi alle cellule M associate all'epitelio NALT . Sulla base di questi risultati, sono stati fatti tentativi per sviluppare un vaccino a DNA mirato alle cellule M utilizzando la proteina $\sigma 1$ come molecola guida . Se coniugata a un vettore di espressione eucariotico che codifica per luciferasi (nota come pCMVLuc) e somministrata per via intranasale, la proteina $\sigma 1$ può legarsi specificamente alla superficie apicale delle cellule M che si trovano nell'epitelio follicolare di NALT; porta quindi alla generazione di risposte IgG sieriche specifiche per luciferasi e IgA della mucosa (Wu, Y. 2001).

Un vaccino nasale assemblato utilizzando la proteina $\sigma 1$ e la gp160 ha prodotto risposte CTL specifiche per gp160 in vari compartimenti immunitari sistemici e associati alla mucosa, inclusi rispettivamente il tessuto riproduttivo e la milza (Wang X 2003) BCG carrier Poiché solo raramente causa gravi complicazioni, il BCG, un vaccino comunemente usato per il controllo della tubercolosi, è considerato un vaccino a basso rischio. La forma ricombinante di BCG è un utile veicolo di somministrazione dell'antigene vaccino, perché ha una forte attività adiuvante che può indurre risposte immunitarie sia umorali che cellulo-mediate (Honda, M 1995). Infatti, la somministrazione sistemica di rBCG che esprime l'antigene dell'HIV ha dimostrato di indurre efficacemente l'immunità cellulo-mediata La somministrazione intranasale di rBCG che esprime V3J1, un epitopo neutralizzante dell'HIV, può indurre IgG specifiche del peptide V3 che ha attività neutralizzante per più di 0,5-1 anni sia in condizioni normali che immunodeficienti (interferone- γ -carente o IL-4- / -) topi 43 Inoltre, è stato dimostrato che anche le IgG sieriche indotte da V3J1-rBCG neutralizzano efficacemente un ceppo omologo di HIV 43 .

Di conseguenza, rBCG si mostra promettente come un efficace veicolo di immunizzazione nasale per l'induzione di risposte anticorpali antigene-specifiche prolungate. Questi risultati sottolineano ulteriormente l'efficacia dell'immunizzazione mirata a NALT per l'induzione di risposte immunitarie antigene-specifiche umorali e / o cellulo-mediate nei compartimenti immunitari mucosali e sistemici.

Per le references e gli adiuvanti vai all'originale...