



Una sfida per la neurologia

02:43 080 586 89 403 253 684 01

99 RP 809

NEUROFILOSOFIA E NEUROSCIENZE CLINICHE

Storia e prospettive future

PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA

Prescrizione in sicurezza della terapia con NAO

oste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 nº 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

THE IMPORTANCE OF GREY AND WHITE MATTER IN MS

Think Grey and White to Complete the Picture



Visit GreyAndWhiteMS.com for more information

4.2021

CONTENUTI



Carlo Ferrarese

8 Epidemiologia

LE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELL'INFEZIONE DA COVID-19

Evidenze epidemiologiche dallo studio italiano Neuro-Covid

Simone Beretta, Carlo Morotti Colleoni, Carlo Ferrarese

16 Patofisiologia

INFEZIONE DA SARS-CoV-2 Patogenesi delle manifestazioni neurologiche

Tommaso Bocci, Francesco Gentile, Michelangelo Dini, Roberta Ferrucci, Alberto Priori

22 Sequele Covid-19

LONG-COVID E POST-COVID

Le manifestazioni neurologiche

Giulio Palmas, Gerardo Salvato, Francesco Crottini, Daniele Crotti, Federica Valentini, Alessandra Bollani, Stefania Basilico, Giorgio Gelosa, Elio Clemente Agostoni, Gabriella Bottini

26 Cronicità

PATOLOGIE NEUROLOGICHE CRONICHE

L'impatto del COVID-19

Valeria Isella

32 Farmacovigilanza

VACCINI ANTI-SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE NEUROLOGICHE Le principali raccomandazioni

Ettore Beghi



36 PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA

PRESCRIZIONE IN SICUREZZA

DELLA TERAPIA CON NAO

Nuove opportunità di intervento nei casi in cui sia necessaria un'inversione del trattamento anticoagulante Fiorella Paladino, Angela lannuzzi

45 NEUROFILOSOFIA E NEUROSCIENZE CLINICHE

STORIA E PROSPETTIVE FUTURE - PARTE I

Giorgio Sandrini, Heinrich Binder

RUBRICHE

42-44

54

News dalla Letteratura

News dai Libri



Anno XVII - n. 4 - 2021



Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI

Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE

Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

Elio Clemente Agostoni, Stefania Basilico, Ettore Beghi, Simone Beretta, Heinrich Binder, Tommaso Bocci, Alessandra Bollani, Gabriella Bottini, Carlo Morotti Colleoni, Daniele Crotti, Francesco Crottini, Michelangelo Dini, Carlo Ferrarese, Roberta Ferrucci, Giorgio Gelosa, Francesco Gentile, Angela Iannuzzi, Valeria Isella, Fiorella Paladino, Giulio Palmas, Alberto Priori, Gerardo Salvato, Giorgio Sandrini, Federica Valentini

CREDITI FOTOGRAFICI: vecteezy, Freepik

DIRETTORE COMMERCIALE

Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA

Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO

Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE

Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi È FACILE:

-) basta una telefonata allo 024390952
-) un fax allo 0256561838
-) o una e-mail abbonamenti@medicoepaziente.it
- Collegandosi al sito mep-edizioni.it/abbonamenti/

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. Bollettino di ccp

n. 94697885 intestato a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

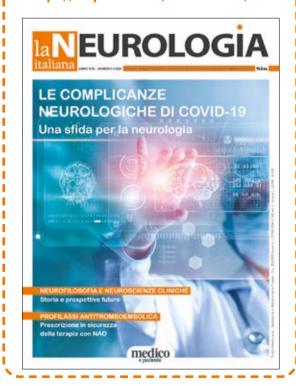
2. Bonifico bancario:

Beneficiario: M e P Edizioni

IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440 Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito Collegandosi al sito

https://mep-edizioni.it/abbonamenti/



Le COMPLICANZE NEUROLOGICHE di COVID-19

Una sfida per la neurologia

e prime segnalazioni di complicanze neurologiche dell'infezione da COVID-19, che hanno allertato i neurologi di tutto il mondo, sono state riportate in uno studio effettuato negli ospedali di Wuhan nei mesi di gennaio-febbraio 2020 (Mao, 2020).

Tale studio aveva evidenziato che su 214 pazienti ricoverati il 36% presentava complicanze neurologiche, e arrivava al 45% nei casi più gravi. I sintomi neurologici riportati rientravano in tre categorie: a) espressioni neurologiche da coinvolgimento del sistema nervoso centrale: cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza (confusione, delirium, fino al coma), encefaliti da infezione diretta del virus o su base autoimmune, manifestazioni epilettiche, disturbi motori e sensitivi, spesso legati a ictus ischemici o emorragici; b) sintomi di compromissione del sistema nervoso periferico: perdita o distorsione del senso dell'olfatto (anosmia, iposmia, cacosmia), del gusto (ageusia, disgeusia), sofferenza diretta o su base immuno-mediata dei nervi periferici (neuralgie, sindrome di Guillan-Barré); c) sintomi da danno muscolare scheletrico, che si manifestano con mialgie intense, spesso correlate a rialzo di enzimi liberati dal muscolo (CPK), espressione di danno muscolare diretto.

Molti lavori sono stati prodotti nei mesi successivi in tutto il mondo, sia segnalazioni di singole casistiche, che studi multicentrici con numerosi casi, che hanno confermato, anche se con percentuali variabili nei diversi studi, queste prime segnalazioni. In Italia è stata descritta l'ampia casistica di 1.760 pazienti COVID ricoverati a Bergamo, epicentro della prima fase, nei quali si sono osservati 137 casi (pari all'8%) di complicanze neurologiche severe, in prevalenza ictus ischemici (Rifino, 2020).

L'incidenza di complicanze neurologiche varia molto nei diversi studi effettuati nei vari Paesi.

Il lavoro inglese pubblicato nel luglio dello scorso anno ha cercato di inquadrare l'associazione di sindromi neurologiche al COVID-19 come definita, probabile o possibile sulla base di riscontri autoptici, liquorali o di associazione temporale ed esclusione di altre possibili eziologie (Ellul, 2020). Contemporaneamente sono iniziati studi epidemiologici osservazionali multicentrici per definire la reale incidenza e le caratteristiche di tali complicanze, come il registro europeo "ENERGY" promosso dalla European Academy of Neurology e il registro americano curato dalla Neurocritical Care Society chiamato US GCS-NeuroCOVID. I dati congiunti sono stati recentemente pubblicati e hanno confermato l'elevata incidenza di complicanze neurologiche e l'associazione con l'età, il sesso maschile e la correlazione con la gravità di malattia (Chou, 2021).

Anche in Italia, nel mese di marzo dello scorso anno, la Società Italiana di Neurologia (SIN) ha promosso uno studio multicentrico, chiamato "NEUROCOVID", con l'obiettivo di documentare tutte le possibili manifestazioni neurologiche all'esordio, durante o dopo l'infezione da COVID-19, e di metterle in relazione alla gravità dell'infezione, alle alterazioni dei parametri respiratori, circolatori, dei valori ematici, nonché ai dati antropometrici, alle abitudini, agli stili di vita, alla presenza di altre patologie e alle terapie assunte dai pazienti (Ferrarese, 2020). Tale studio ha visto la partecipazione di 50 Neurologie italiane, distribuite nelle varie regioni, che hanno raccolto i dati di pazienti con complicanze neurologiche da COVID-19 sia nei pazienti ospedalizzati nella fase acuta della malattia, che nei pazienti trattati a domicilio dai medici di Medicina generale e da questi segnalati ai neurologi dei centri partecipanti allo studio. I pazienti inclusi nello studio sono stati inoltre seguiti a distanza di 3 e 6 mesi, per documentare l'evoluzione della complicanza neurologica, con un arruolamento dei casi sia

retrospettivo, a partire da marzo 2020, che prospettico, fino al 30 giugno 2021, con un follow-up previsto fino a dicembre 2021. Attualmente risultano inclusi più di 2.500 pazienti e i dati preliminari di analisi sui primi 900 pazienti ospedalizzati sono stati presentati al Congresso mondiale di Neurologia (WCN 21) e vengono esposti brevemente nel primo articolo di questa raccolta.

Il secondo contributo riguarda i meccanismi di tali complicanze, che appaiono molteplici: in una minima percentuale possono essere legate a penetrazione del virus nel cervello (attraverso il sangue o tramite i nervi cranici), mentre nella maggior parte dei casi sono legate ad alterazioni della coaquiazione innescate dal legame del virus alla parete dei vasi. Inoltre, un meccanismo di danno del sistema nervoso in seguito all'infezione virale può essere dovuto a un'abnorme attivazione del sistema infiammatorio e immunologico, con produzione di citochine, che possono facilitare un danno immuno-mediato. Un importante problema neurologico da infezione COVID-19, descritto nel terzo contributo di tale numero, riguarda le complicanze neurologiche post-infettive. Negli ambulatori post-COVID attivati nei centri più colpiti sono emersi vari problemi quali astenia protratta, disturbi di concentrazione, a volte disturbi di memoria, che potrebbero essere collegati a piccoli danni vascolari o infiammatori del sistema nervoso, sia centrale che periferico, con ripercussioni a distanza. Questa sintomatologia, chiamata "long-COVID". "post-COVID" o "PASC" (Post Acute Sequele of COVID), spesso trascurata, andrebbe accuratamente studiata, anche con adequate indagini strumentali, e monitorata nel tempo. Infine, argomenti di estremo interesse sono l'impatto dell'infezione e del lockdown e l'utilizzo dei vaccini nei pazienti con patologie neurologiche croniche, che per la loro fragilità sono particolarmente esposti a conseguenze drammatiche dell'infezione. Vengono quindi fornite nei due ultimi contributi raccomandazioni alla gestione dei pazienti con patologie neurologiche croniche e all'uso dei vaccini in tali patologie, con informazioni disponibili sugli eventi avversi riscontrati nei soggetti vaccinati e da quanto noto in letteratura per altre vaccinazioni.

Come per gli altri campi di ricerca coinvolti nello studio di questa nuova pandemia, anche la neurologia italiana ha messo in campo grandi risorse e strumenti adeguati e soprattutto si è creato uno spirito di collaborazione tra i diversi centri che potrà aiutare ad affrontare questa nuova sfida.

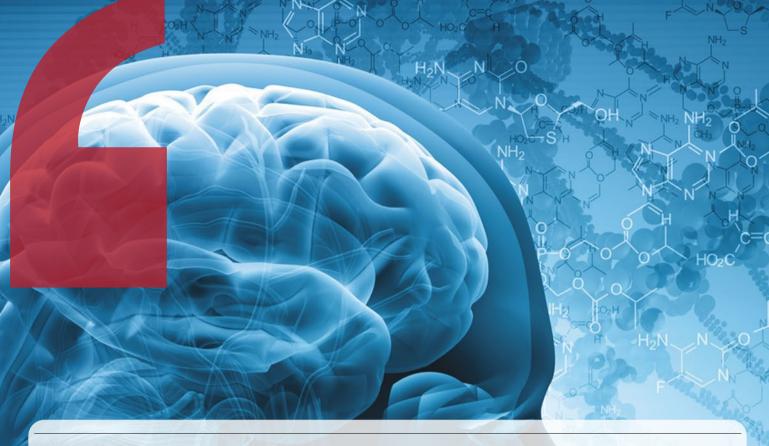


Prof. Carlo Ferrarese

Direttore del Centro di Neuroscienze di Milano, Università di Milano–Bicocca, Milano Direttore della Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo di Monza (MB)

Bibliografia

- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China, JAMA Neurol. 2020;77(6):683. doi:10.1001/jamaneurol.2020.112712.
- Rifino N, Censori B, Agazzi E et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital. Bergamo, Italy. J Neurol. 2020:1-8.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020; 19(9):767-83.
- Chou SH, Beghi E, Helbok R et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131
- Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, Padovani A, Tedeschi G (2020) An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). Neurological sciences2020; 41 (6):1355-1359. doi:10.1007/s10072-020-04450-1



Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate

Master di II livello

Principi di Ricerca in Neuroscienze Cliniche

I edizione - Anno Accademico 2021/2022

Obiettivi formativi

Acquisire:

- Competenze sul disegno di un protocollo di ricerca;
- Conoscenze di principi di statistica,
- neuroepidemiologia, genetica, neurobiologia; - Conoscenze dei principali gruppi di patologie del
- Conoscenze dei principali gruppi di patologie de sistema nervoso e delle applicazioni di ricerca specifiche per patologia;
- Conoscenze delle principali tecniche di neuroimaging convenzionale e avanzato per lo studio delle patologie del sistema nervoso.

Piano didattico

MODULO I: Statistica, neuroepidemiologia e disegno di un protocollo di ricerca (2 CFU)

MODULO II: Genetica e neurobiologia (3 CFU)

MODULO III: Ricerca applicata alle neuroscienze cognitive (2 CFU)

MODULO IV: Ricerca di base e clinica applicata alle malattie neurodegenerative (3 CFU)

MODULO V: Ricerca di base e clinica applicata alle patologie neuroimmunologiche e malattie demielinizzanti (3 CFU)

MODULO VI: Ricerca di base e clinica applicata alle malattie cerebrovascolari (3 CFU)

MODULO VII: Ricerca di base e clinica applicata alle malattie accessuali (3 CFU)

MODULO VIII: Ricerca di base e clinica applicata alle malattie neurologiche rare (3 CFU)

MODULO IX: Ricerca di base e clinica applicata alla

neuro-oncologia medica (3 CFU) MODULO X: Neuroimaging avanzato (3 CFU)

MODULO XI: Digital health e ricerca in neuroscienze (3 CFU)

MODULO XII: Tirocinio pratico presso strutture di ricerca (11 CFU)

MODULO XIII: Progettazione e discussione di un protocollo di ricerca (11 CFU)

MODULO XIV: Prova finale (7 CFU)

Informazioni utili

Il Master consta di 60 CFU (pari a 1500 ore, di cui 255 ore di didattica frontale), dei quali 22 crediti di tirocinio pratico presso strutture di ricerca e 7 crediti per l'elaborazione della prova finale.

La tassa di iscrizione per poter partecipare al Master è di euro1000.

Scadenza: 2022













IN BREVE

 Il registro NEURO-COVID è uno studio di coorte multicentrico, condotto con il patrocinio della SIN. È stata effettuata un'analisi ad interim dei primi 904 pazienti reclutati con infezione da COVID-19 e concomitanti disturbi neurologici di nuova insorgenza. Un'infezione respiratoria severa si è verificata nel 33% dei casi. I disturbi neurologici più comuni sono stati encefalopatia acuta, disgeusia/iposmia, ictus ischemico, cefalea, disturbi cognitivi, crisi epilettiche, sindrome di Guillain-Barré, encefalite e ictus emorragico. Il 45,9% delle manifestazioni neurologiche si è

verificato nella fase presintomatica/ asintomatica di COVID-19. Un buon outcome neurologico a distanza si è osservato per la maggior parte dei pazienti con iposmia, cefalea e disturbi cognitivi, in buona parte dei pazienti con encefalopatia acuta ed encefalite e nella minoranza dei pazienti con ictus ischemico e sindrome di Guillain-Barré. I principali determinanti di mortalità sono risultati l'età, il sesso maschile, la necessità di supporto respiratorio, precedenti comorbidità neurologiche croniche, livelli elevati di D-dimero e di PCR, ictus ischemico ed encefalopatia acuta

GLI AUTORI

Simone Beretta^{1,2,3}, Carlo Morotti Colleoni^{1,2}, Carlo Ferrarese^{1,2,3}. Per il gruppo di studio NEURO-COVID

- U.O.C. Neurologia e Stroke Unit,
 Ospedale San Gerardo ASST Monza,
 Monza
- 2. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano
- NeuroMi (Milan Center for Neuroscience),
 Milano

SYNOPSIS NEUROCOVID

Le principali manifestazioni neurologiche dell'infezione da COVID-19

Evidenze epidemiologiche dallo studio italiano NEURO-COVID

in dai primi mesi di pandemia è stata riportata in letteratura un'ampia casistica di manifestazioni neurologiche associate all'infezione da SARS-CoV-2 (1,2). In accordo a quanto riportato da alcuni autori (3), i disturbi neurologici vengono suddivisi in modo pragmatico in due categorie: i sintomi neurologici auto-riferiti, come l'anosmia-disgeusia, la cefalea e i disturbi cognitivi; le sindromi neurologiche cliniche, come l'ictus ischemico, l'encefalopatia acuta, l'encefalite o la sindrome di Guillain-Barré (4-7). Mancano attualmente studi sistematici di grandi popolazioni e a carattere longitudinale, che possano fornire una stima accurata della frequenza dei disturbi neurologici COVID-associati, della loro tempistica di esordio rispetto alla malattia respiratoria e della loro durata e prognosi nel tempo. Per rispondere a questa esigenza scientifica e clinica, è stato ideato uno studio nazionale, multicentrico, denominato NEURO-COVID, sponsorizzato dalla Società Italiana di Neurologia (SIN).

O METODI

Lo studio NEURO-COVID è stato progettato come studio di coorte, multicentrico, osservazionale di tipo retrospettivo/prospettico, coinvolgente 51 Unità di Neurologia su tutto il territorio nazionale italiano. Sono stati reclutati pazienti sia in ambito ospedaliero sia di comunità, dal 1 marzo 2020 al 30 giugno 2021, e sono stati seguiti per un periodo mediano di follow-up di 6 mesi. È stata effettuata un'analisi ad interim, di cui presentiamo i risultati, dei dati provenienti da 18 dei 51 centri partecipanti, includendo solamente pazienti ospedalizzati. Sono stati arruolati soggetti maggiorenni, con una patologia neurologica di nuova insorgenza e una concomitante infezione COVID-19, definita dalla presenza di sintomi clinici suggestivi e/o dalla positività a un test molecolare per SARS-CoV-2 e/o dalla presenza di un quadro radiologico polmonare suggestivo, indipendentemente dalla gravità della compromissione respiratoria. Sono stati analizzati alcuni dei dati raccolti, tra cui i dati demografici e antropometrici, le comorbidità, parametri clinici e strumentali dell'infezione COVID-19, le caratteristiche di ciascun disturbo neurologico, la mortalità intraospedaliera e l'outcome neurologico durante il follow-up. Per ciascun disturbo neurologico sono stati specificati: la data di insorgenza e la durata dei sintomi, la correlazione temporale tra la comparsa del disturbo e l'infezione da COVID-19 e l'outcome della patologia neurologica, descritto mediante scala di Rankin modificata (mRS).

O RISULTATI

Per l'analisi ad interim è stato analizzato un campione di 904 pazienti ospedalizzati. Le principali caratteristiche della coorte di pazienti sono riassunte in **TABELLA 1**. L'età mediana al momento del ricovero è risultata di 68 anni (IQR 56-78). Il sesso maschile rappresenta il 57,9% della popolazione. Si è osservato un BMI mediano di 26, dunque una popolazione mediamente in sovrappeso. L'80,2% dei pazienti presentava almeno una comorbidità al momento del ricovero. Tra le principali comorbidità sistemiche si annoverano ipertensione (46,8%) e diabete mellito (19,1%). Il 23% dei pazienti presentava almeno una comorbidità neurologica cronica precedente. Le caratteristiche della malattia COVID-19 nella coorte

studiata sono rappresentate nella TABELLA 2. Il 46,5% dei

pazienti presentava una diagnosi radiologica di polmonite

TABELLA 1 Caratteristiche di base della popolazione dello studio

	Unit	(n=904) median (IQR) or n(%)
AGE	years	68 (56-78)
SEX	male (%)/female	524 (57.9)/372
BMI	Kg/m²	26 (23-29)
SMOKING	n (%)	227(25.1)
SYSTEMIC COMORBIDITIES	n (%)	725 (80.2)
Hypertension	n (%)	423 (46.8)
Diabetes	n (%)	173 (19.1)
Chronic heart disease	n (%)	87 (9.6)
Cancer	n (%)	84 (9.3)
COPD	n (%)	54 (5.9)
Renal failure	n (%)	42 (4.6)
NEUROLOGICAL COMORBIDITIES	n (%)	190 (21)
Neurodegenerative disorders	n (%)	87 (9.6)
Previous cerebrovascular diseases	n (%)	84 (9.3)
Other chronic neurological disorders	n (%)	19 (2.1)

interstiziale. Una sindrome respiratoria acuta clinicamente severa si è verificata nel 33,1% dei casi, che ha necessitato un supporto respiratorio intensivo, mediante CPAP (24,6%) o ventilazione meccanica (15,5%). Complessivamente, oltre l'80% dei pazienti NEURO-COVID ha necessitato un supporto respiratorio (con ossigenoterapia, CPAP oppure ventilazione meccanica). Dal punto di vista del profilo ematochimico i valori di D-dimero sono risultati mediamente sopra la norma (mediana di 849 ng/ ml), così come i valori di PCR (mediana di 8,55 mg/dl). La conta mediana linfocitaria non è stata particolarmente ridotta (1,41 x10⁹/l), sebbene tali valori siano differenti a seconda dei sottogruppi di disturbi neurologici analizzati. La coorte di pazienti analizzata ha manifestato un ampio spettro di disturbi neurologici associati all'infezione da SARS-CoV-2, come descritto in TABELLA 3 a pagina 10, che abbiamo scelto di suddividere in due sottogruppi: sintomi neurologici auto-riferiti e sindromi neurologiche cliniche. I sintomi neurologici auto-riferiti più comuni sono stati disgeusia (21,1%), iposmia (20,8%), cefalea (12,4%), mialgie (11,9%) e deficit cognitivi (10,9%). Di rado sono stati riferiti anche vertigini (3%), alterazioni visive (3%), nevralgie (1,7%), diplopia (0,8%). Le sindromi neurolo-

TABELLA 2 Caratteristiche della malattia infettiva e respiratorie dei pazienti NeuroCOVID

•			
	Unit	(n=904) median (IQR) or n(%)	
CHEST RADIOLOG	ICAL FINDINGS		
Normal	n (%)	59 (6.5)	
Interstitial pneumonia	n (%)	420 (46.5)	
Pulmonary embolism	n (%)	15 (1.7)	
BLOOD TESTS AT A	ADMISSION		
Lymphocytes	10 ⁹ /L	1.41 (0.86-9.6)	
D-dimer	ng/mL	849 (395-1847)	
C-reactive protein	mg/dL	8.55 (1.79-23.55)	
RESPIRATORY SUF	PPORT		
Breathing room air	n (%)	148 (16.4)	
Supplemental oxygen (mask)	n (%)	241 (26.7)	
CPAP	n (%)	222 (24.6)	
Mechanical ventilation	n (%)	140 (15.5)	
COVID THERAPY			
Anticoagulants	n (%)	337 (37.3)	
Steroids	n (%)	256 (28.3)	
Remdesivir	n (%)	40 (4.42)	



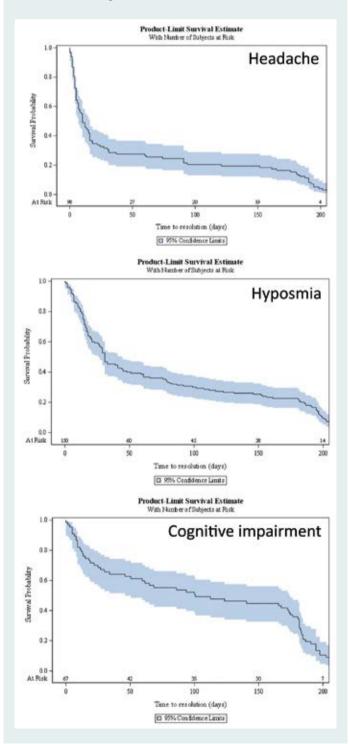
TABELLA 3 Disturbi neurologici associati a COVID-19

	u (%)	Onset of n relative	Onset of neurological disorders, relative to COVID infection, n (%)	orders, tion,	ICU admission n (%)	Hospital stay (days)	In-hospital mortality n (%)	Cause	Cause of death	Good neurological outcome (mRS 0-2)
		asymptomatic/ presymptomatic	acute illness	during recovery				respiratory n (%)	neurological n (%)	at follow-up n (%)
All cases	904 (100)	397 (43.9)	338 (37.4)	150 (16.6)	140 (15.5)	13 (7-26)	111 (12.3)	82 (73.9)	44 (39.6)	1
SELF-REPORT	ED NEUROLOG	SELF-REPORTED NEUROLOGICAL SYMPTOMS								
Hypogeusia	193 (21.3)	120 (62.2)	46 (23.8)	6 (4.3)	15 (7.8)	9 (3-15)	1 (0.5)	1 (100)	0	142 (73.6)
Hyposmia	188 (20.8)	111 (58.4)	51 (27.1)	5 (2.7)	15 (7.9)	9 (3-16)	1 (0.5)	1 (100)	0	134 (71.3)
Headache	112 (12.4)	64 (57.1)	27 (24.1)	11 (9.8)	10 (8.9)	7 (0-13)	1 (0.9)	1 (100)	0	92 (82.1)
Cognitive impairment	99 (10.9)	19 (19.2)	24 (24.2)	38 (38.4)	20 (20.2)	11.5 (7-27)	5 (5.1)	4 (80)	1 (20)	69 (69.7)
Dizziness	27 (3)	10 (37)	9 (33.3)	6 (22.2)	2 (7.4)	13(7-26)	0	0	0	22 (81.5)
Others	138 (15.3)	73 (52.9)	44 (31.2)	17 (12.3)	18 (13)	10 (3-20)	2 (1.5)	2 (100)	0	109 (78.9)
CLINICAL NEU	CLINICAL NEUROLOGICAL SYNDROMES	NDROMES								
Acute en- cephalopathy*	219 (24.2)	65 (29.7)	107 (48.8)	29 (13.2)	51 (23.3)	19 (8-31)	43 (21.1)	36 (83.7)	7 (16.3)	134 (61.2)
Ischemic stro- ke and CVT	185 (20.5)	81 (43.8)	79 (42.7)	18 (9.7)	17 (9.2)	12 (7-20)	43 (26.7)	28 (53.8)	24 (46.1)	95 (51.3)
Seizures and status epilepticus	51 (5.6)	14 (27.4)	23 (45.1)	7 (13.7)	6 (11.7)	14 (8-28)	7 (14.3)	5 (71.4)	3 (42.8)	32 (62.7)
Guillain-Barré syndrome	47 (5.2)	5 (10.6)	20 (42.5)	9 (19.1)	26 (55.3)	57.2 (15-82)	7 (14.9)	6 (54.5)	5 (45.4)	19 (40.4)
Encephalitis**	23 (2.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	3 (13)	6 (26)	19 (11-31)	1 (4.55)	0	1 (100)	12 (52.2)
Hemorrhagic stroke	21 (2.3)	12 (57.1)	5 (23.8)	1 (4.7)	3 (14.3)	15.5 (2-30)	10 (55.6)	4 (40)	(06) 6	5 (23.8)
Others	214 (23.6)	54 (25.2)	96 (44.8)	52 (24.3)	58 (27.1)	16 (7-41)	12 (5.9)	10 (83.3)	4 (33.3)	155 (72.4)
A	and the sale of th	the Baltiman and a man built also	**	L. Contraction of the Contractio	to the second second	and another later on the			2. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.	the class of the form of the contract of the c

Note: * Acute encephalopathy includes delirium, abnormal behavior and coma.** Encephalitis was defined as altered mental status lasting > 24 hours plus at least two of the following: seizures or status epilepticus, abnormal EEG, abnormal MRI, abnormal CSF; not attributable to other causes. CVT = cerebral venous thrombosis

SYNOPSIS NEUROCOVID - EPIDEMIOLOGIA

FIGURA 1 Durata dei principali sintomi neurologici auto-riferiti, espressa come probabilità di presentare ancora il sintomo con il passare del tempo. Le curve di Kaplan-Meier si riferiscono ai pazienti che presentavano tali sintomi a partire dal ricovero ospedaliero. In alto, la durata della cefalea. In mezzo, la durata dell'iposmia. In basso, la durata dei disturbi cognitivi.



giche cliniche più frequentemente diagnosticate sono state encefalopatia acuta (24,2%), ictus ischemico (20,5%), crisi epilettiche (5,6%) e sindrome di Guillain-Barré (5,2%). Meno comuni sono state le diagnosi di encefalite (2,5%) e ictus emorragico (2,3%).

Le manifestazioni neurologiche si sono verificate nella fase prodromica/asintomatica dell'infezione da SARS-CoV-2 nel 45,9% dei casi, nella fase respiratoria acuta nel 37,5% dei casi e nella fase immediatamente post-infettiva nel 16,6% dei casi.

La durata dei principali sintomi neurologici auto-riferiti è illustrata nella **FIGURA 1**. La cefalea è stata caratterizzata da una durata mediana di circa 10 giorni, ma nel 20% dei pazienti è risultata persistente per oltre 3 mesi. L'iposmia è stata caratterizzata da una durata mediana di circa 30 giorni, ma nel 20% dei pazienti è risultata persistente per oltre 6 mesi. I disturbi cognitivi, nella quasi totalità di grado lieve, sono stati caratterizzati da una durata mediana di circa 3 mesi, ma nel 20% dei pazienti sono risultati persistenti per oltre 6 mesi.

La mortalità intraospedaliera complessiva è stata del 12.3%, pur con un'ampia variabilità tra i diversi disturbi neurologici. Una mortalità minima si è osservata per iposmia/ipogeusia (0,5%), mentre una mortalità elevata si è osservata per l'ictus emorragico (55%), l'ictus ischemico (26,7%), l'encefalopatia acuta (21,1%) e la sindrome di Guillain-Barré (14,9%). La mortalità per encefalite è risultata piuttosto bassa (4,5%). L'insufficienza respiratoria associata alla malattia da COVID-19 è risultata la principale causa di morte, nel 74% dei casi. La mortalità più elevata attribuibile a una causa neurologica, sul totale dei deceduti per quella patologia, si è osservata per l'ictus emorragico (90%), l'ictus ischemico (46%) e la sindrome di Guillain -Barré (45%). Nella TABELLA 4 a pagina 12 sono riportati i determinanti indipendenti di sopravvivenza nella coorte dei pazienti NEURO-COVID. Dall'analisi univariata si evince che l'età e il sesso maschile siano significativamente associati a una aumentata mortalità (p <0.0001 e p =0.031, rispettivamente), così come la presenza di precedenti comorbidità neurologiche al momento del ricovero (p =0,002), specifiche sindromi neurologiche di nuova diagnosi quali l'encefalopatia acuta e l'ictus ischemico (p =0,0003 e p <0,0001, rispettivamente) e alcune caratteristiche cliniche della malattia COVID-19, come l'utilizzo di CPAP o ventilazione meccanica (p < 0,0001) ed elevati livelli di proteina C reattiva (p =0,007) e D-dimero (p =0,0018).

L'outcome neurologico a distanza è stato valutato per 537 pazienti (59,4%) a 3 mesi e per 406 (44,9%) a 6 mesi, mentre per tutti i 904 pazienti è disponibile l'outcome neurologico alla dimissione. I pazienti con sintomi neurologici auto-riferiti hanno presentato un buon outcome neurologico (mRS ≤2) in circa il 75% dei casi, inclusi i pazienti con disturbi cognitivi. Tra i pazienti con sindromi



TABELLA 4 Determinanti di sopravvivenza della popolazione dello studio

	Unit	SURVIVORS (n=709) median (IQR) or n (%)	NON-SURVIVORS (n=111) median (IQR) or n (%)	OR (95% CI)	a
AGE	years	65 (54-75)	79 (72-85)	1.079 (1.059-1.1)*	<0.0001
SEX	male (%)/female	403 (56.7)/308	75 (67.6)/36	1.592 (1.042-1.433)	0.031
BMI	Kg/m²	26 (23-29)	25.5 (22-28)	0.972 (0.901-1.047)	0.452
SMOKING	(%) u	189 (38.8)	20 (36.4)	0.901 (0.505-1.607)	0.724
COVID PNEUMONIA	(%) u	348 (48.7)	57 (51.3)	1.110 (0.744-1.656)	0.608
CPAP OR MECHANICAL VENTILATION	(%) u	225 (31.5)	58 (52.2)	2.378 (1.587-3.564)	<0.0001
CLINICAL NEUROLOGICAL SYNDROMES	SYNDROMES				
Acute encephalopathy	u (%)	161 (22.5)	43 (38.7)	2.172 (1.427-3.307)	0.0003
Acute ischemic stroke or CVT	u (%)	118 (16.5)	43 (38.7)	3.194 (2.078-4.910)	<0.0001
GBS	u (%)	40 (5.6)	7 (6.3)	1.134 (0.495-2.599)	0.766
Encephalitis	u (%)	21 (2.9)	1 (0.9)	0.3 (0.04-2.253)	0.983
COMORBIDITIES					
Hypertension	(%) u	329 (46.1)	61(54.9)	1.428 (0.955-2.134)	0.082
Diabetes	u (%)	136 (19)	34 (21.6)	1.172 (0.719-1.912)	0.523
Previous neurological disorder	(%) u	119 (16.7)	32 (28.8)	2.025 (1.284-3.194)	0.002
COVID-19 THERAPY					
Anticoagulants	u (%)	283 (39.8)	43 (38.7)	0.958 (0.635-1.443)	0.835
Steroids	u (%)	214 (30)	32 (28.8)	0.946 (0.609-1.471)	0.806
Remdesivir	u (%)	38 (5.3)	2 (1.8)	0.327 (0.078-1.373)	0.127
BIOCHEMICAL PARAMETERS	S				
Lymphocytes	10 ^{v9} /L	1.6 (0.91-14)	1.03 (0.64-4.68)	1.073 (0.958-1.201)	0.221
PCR	mg/dL	7.39 (1.49-19.24)	14.58 (4.31-61.30)	1.131 (1.034-1.237)	0.007
D-dimer	ng/mL	767 (357-1600)	1437 (820-3270)	1.023 (1.009-1.038)	0.0018

la NEUROLOGIA italiana

NUMERO 4 · 2021

Note: *for each additional year of age

SYNOPSIS NEUROCOVID - EPIDEMIOLOGIA

neurologiche cliniche, quelli con encefalite ed encefalopatia acuta hanno mostrano un buon outcome neurologico nel 50-70% dei casi, mentre quelli con ictus ischemico e sindrome di Guillain -Barré nel 30-50% dei casi e quelli con ictus emorragico in meno del 30% dei casi.

O DISCUSSIONE

Lo studio NEURO-COVID è il primo grande studio multicentrico italiano che si prefigge l'obiettivo di raccogliere informazioni dettagliate e sistematiche riguardanti tutte le manifestazioni neurologiche associate all'infezione da COVID-19. Nell'analisi ad interim l'età mediana della popolazione, 68 anni, è risultata in linea con lo studio dell'ospedale Papa Giovanni XIII di Bergamo (8) e con il registro Europeo ENERGY riportato da Chou et al. (3), e si è confermata un fattore di rischio indipendente di mortalità. Pur costituendo solo il 58% della popolazione, il sesso maschile ha rappresentato il 75% dei pazienti deceduti, confermandosi un fattore di rischio di mortalità, in accordo con altre pubblicazioni su COVID-19 (9,10). Ipertensione e diabete sono tra le comorbidità più comuni nella nostra coorte di pazienti. Dall'analisi univariata è emerso che il diabete mellito non sia associato a un aumento della mortalità, come invece affermato in una review da Gao et al. (11). Al contrario, precedenti comorbidità neurologiche croniche sembrano correlate a un aumentato rischio di decesso intraospedaliero, come suggeriscono i lavori di Lant et al. e Chou et al. (3,12). D-dimero, PCR e linfociti sono parametri di fondamentale importanza nella valutazione della severità di COVID-19 (11). Nel nostro studio sono stati resi disponibili per l'intera popolazione, dandoci la possibilità di confrontare la variazione di tali parametri nei principali disturbi neurologici. D-dimero e PCR sono risultati mediamente elevati per l'intera popolazione, a differenza della conta linfocitaria, che è risultata lievemente ridotta, in linea con le caratteristiche di COVID-19 (13). Abbiamo osservato livelli più elevati di D-dimero e di PCR all'ingresso in ospedale nei pazienti poi deceduti, rispetto all'intera coorte e dall'analisi univariata è effettivamente emersa una correlazione significativa con un aumentato rischio di mortalità. Si sono confermati dunque due importanti indicatori ematochimici di severità in termini prognostici (11). Mao et al. descrivono una prevalenza di infezione severa nella popolazione cinese del 41,1%, simile a quella riscontrata nella popolazione italiana dello studio NEURO-COVID (40.1%), se considerassimo severe le infezioni che hanno necessitato di CPAP o intubazione. Seguendo il modello proposto da Chou et al. abbiamo distinto i disturbi neurologici associati a SARS-CoV-2 in sintomi auto-riferiti e sindromi cliniche neurologiche (3). Il disturbo neurologico più frequentemente riscontrato è stata l'encefalopatia acuta (24,2%), che per la maggioranza dei casi (48%) si è verificata nella fase respiratoria acuta della malattia, in linea con precedenti pubblicazioni. Abbiamo

inoltre valutato se l'encefalopatia acuta potesse essere associata a un aumentato rischio di mortalità, ottenendo un'associazione statisticamente significativa, similmente a Chou et al. e Lant et al. (3,12).

Tra i sintomi auto-riferiti, disgeusia (21,3%) e iposmia (20,8%) sono stati i più comuni. Alcuni autori suggeriscono un'incidenza maggiore di tali disturbi (14,15) rispetto al nostro studio, in cui alcuni dati potrebbero non essere stati facilmente reperibili (è probabile che alcuni casi di iposmia-disgeusia lieve e di breve durata non siano stati raccolti). La durata mediana dell'iposmia è stata di circa 1 mese ed è stata riferita come persistente a 6 mesi nel 22% dei casi, decisamente più di quanto riportato dalla review di Nalbadian et al. (16). La frequenza della cefalea è risultata del 12,4%, dato simile alla metanalisi condotta da Islam et al. (4), con una durata mediana di 10 giorni. Le alterazioni cognitive di grado lieve sono risultate discretamente frequenti (circa il 10%), tipicamente esordite nella fase post-infettiva di COVID-19 (17) e caratterizzate da una durata piuttosto prolungata, compresa tra i 3 e i 6 mesi nella maggior parte dei casi. L'ictus ischemico è risultato la seconda sindrome neurologica per frequenza (20,5%), dato in linea con il registro europeo ENERGY, ma lievemente inferiore rispetto alla casistica dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (3,8). La maggioranza dei casi di ictus ischemico (45%) si è verificata nella fase prodromica/asintomatica di COVID-19. La mortalità intraospedaliera nei pazienti COVID con ictus ischemico è stata molto elevata, pari al 27%, quindi decisamente superiore rispetto all'atteso in una popolazione con stroke ischemico (circa il 10%), come suggeriscono anche altri lavori (4,18). La sindrome di Guillain-Barré associata a COVID-19 è stata diagnosticata nel 5% dei pazienti. Dai nostri dati la maggior parte dei pazienti ha sviluppato la sintomatologia neurologica nella fase acuta o postinfettiva di COVID-19, similmente a quanto riportato da Toscano et al. (7). Nella nostra popolazione, la sindrome di Guillain-Barré non è risultata un predittore indipendente di mortalità, anche se la sua prognosi in termini di un buon outcome neurologico nel medio termine è risultata inferiore all'atteso, pari a circa il 40%. L'encefalite è risultata la sindrome clinica neurologica meno frequente (2,3%), in linea con i dati pubblicati con Chou et al. (3). A causa dei criteri diagnostici richiesti per arrivare a una diagnosi di certezza di encefalite (19) e della sovrapposizione con il quadro clinico definito "encefalopatia acuta", che presenta criteri diagnostici meno stringenti, il dato di incidenza nella nostra popolazione potrebbe essere sottostimato (2). L'encefalite COVID-correlata ha mostrato una mortalità più bassa rispetto all'atteso (4,5%), anche nel lungo periodo, e un buon recupero neurologico a breve termine in oltre il 50% dei casi.

Le patologie con l'outcome neurologico più severo alla dimissione e nei 6 mesi di follow-up, valutato mediante



scala di Rankin modificata, sono state l'ictus ischemico o emorragico e la sindrome di Guillain-Barré, similmente a quanto osservato da Lant et al. (12). La mortalità intraospedaliera dell'intera popolazione NEURO-COVID (12,3%) risulta simile al lavoro di Chou et al. (3). Distinguendo le cause di morte in due categorie, insufficienza respiratoria da COVID-19 e patologia neurologica, abbiamo osservato che la causa di morte di gran lunga più frequente nella nostra coorte di pazienti è stata l'insufficienza

respiratoria da COVID-19 (74%). L'infezione respiratoria clinicamente severa da SARS-CoV-2 sembrerebbe essere quindi il principale fattore di rischio indipendente di morte in pazienti NEURO-COVID, insieme all'età e ai valori elevati all'ingresso di D-dimero e PCR.

È bene, infine, fare una precisazione per quanto riguarda la correlazione causale tra l'infezione da SARS-CoV-2 e i principali disturbi neurologici riportati nella nostra coorte:

Infezione severa,
età ed elevati valori
di D-dimero e PCR
all'ingresso sembrano
i principali fattori
di rischio indipendenti
di decesso

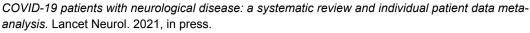
differentemente dai precedenti coronavirus epidemici, SARS e MERS, prove certe di un interessamento diretto del sistema nervoso centrale a oggi non esistono, se non eccezionali testimonianze autoptiche, che restano ancora controverse (20,21). Nello studio NEURO-COVID, per stabilire il grado di associazione tra il disturbo neurologico e l'infezione da SARS-CoV-2, è stato deciso di utilizzare i criteri proposti da Ellul et al. (19). L'analisi dell'intera popolazione dello studio NEURO-COVID, che attualmente conta circa 2.500

pazienti arruolati, e il riferimento al "denominatore" costituito dal numero totale della popolazione di pazienti ospedalizzati per COVID-19 nei Centri partecipanti, consentiranno di rispondere ad alcune importanti domande ancora aperte, in particolare per quanto riguarda la quantificazione del rischio di sviluppare specifici disturbi neurologici nei pazienti con infezione da COVID e la rispettiva forza della loro relazione causale.

Bibliografia

- 1. Mao L, Jin H, Wang M et al. *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurol 2020; 77: 683-90.
- 2. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al. *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study.* Lancet Psychiatry. 2020; 7(10):875-82.
- 3. Chou SH, Beghi E, Helbok R et al. *Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium.* JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131.
- 4. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF et al. *Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with CO-VID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry.* Int J Stroke. 2020 :1747493020959216.
- 5. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW et al. *Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies.* Intensive Care Med. 2020; 46(5): 1020-2.
- 6. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I et al. *Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study.* J Infect Dis. 2021; 223(1): 28-37.
- 7. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al. *Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2.* N Engl J Med. 3822020. p. 2574-6.
- 8. Rifino N, Censori B, Agazzi E et al. *Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy.* J Neurol. 2020:1-8.
- 9. Jin JM, Bai P, He W et al. *Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality.* Front Public Health. 2020; 8:152.
- 10. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? J Neuroimmune Pharmacol. 2021; 16(1):38-47.
- 11. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ et al. *Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review.* Allergy. 2021; 76(2):428-55.
- 12. Suzannah Lant BS, Sofia Cividini, Jonathan Cattrall et all. Prognostic indicators and outcomes of hospitalised

SYNOPSIS NEUROCOVID - EPIDEMIOLOGIA



- 13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
- 14. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. *The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(1):3-11.
- 15. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 712020. p. 889-90.
- 16. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601-15.
- 17. Huang C, Wang Y, Li X et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet. 2020; 395(10223):497-506.
- 18. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K et al. *Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease* 2019. Int J Stroke. 2020; 15(7):733-42.
- 19. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020; 19(9):767-83.
- 20. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol. 2020; 92(7):699-702.
- 21. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N et al. *Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians.* Rev Neurol (Paris). 2021; 177(1-2):51-64.



IN BREVE

• Dall'inizio della pandemia da COVID-19, tra fine 2019 e inizio 2020, è stato riportato un crescente numero di complicazioni e manifestazioni neurologiche. Numerosi lavori hanno studiato le basi patogenetiche di tali manifestazioni: vi sono meccanismi diretti, legati, ad esempio, alla possibile diffusione retrograda simil-prionica del virus attraverso i terminali assonici, e meccanismi indiretti, correlati al danno ipossico, alla vasculite dei piccoli vasi, nonché a fenomeni disimmuni umorali e cellulomediati. Inoltre, osservazioni cliniche, neurofisiologiche e neuropatologiche supportano una componente neurogena, derivante dall'interessamento di strutture tronco-encefaliche, al determinismo dell'insufficienza respiratoria

GLI AUTORI

Tommaso Bocci, Francesco Gentile, Michelangelo Dini, Roberta Ferrucci, Alberto Priori

Centro di Ricerca "Aldo Ravelli", Università Statale di Milano; Clinica Neurologica III, Polo Universitario San Paolo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Statale di Milano

SYNOPSIS NEUROCOVID

Infezione da SARS-CoV-2

Patogenesi delle manifestazioni neurologiche

in dai primi casi descritti in letteratura, l'infezione da SARS-CoV-2 è stata progressivamente associata a un crescente riscontro di manifestazioni neurologiche all'esordio di malattia, nonché di complicanze neurologiche a seguito della risoluzione del quadro infettivo polmonare. I dati disponibili suggeriscono meccanismi patogenetici di danno a carico delle strutture nervose centrali, periferiche e del muscolo (1,2), di tipo diretto e indiretto.

I primi sono legati all'invasione del Sistema Nervoso Centrale (SNC) da parte del virus a causa del suo spiccato neurotropismo, a sua volta legato sia alla diffusione ubiquitaria del recettore ACE-2, vera e propria "porta di ingresso" di SARS-CoV-2 all'interno delle cellule, sia alla possibilità di una trasmissione simil-prionica (ovvero di una trasmissione retrograda, a ritroso attraverso le sinapsi) dello stesso virione attraverso i terminali assonici (3,4). Quest'ultima modalità, in particolare, ha attirato sin da subito l'attenzione di ricercatori e clinici, potendo spiegare alcuni sintomi frequenti ma aspecifici di malattia, quali l'iposmia e l'ipogeusia; inoltre, numerosi Coronaviridae nell'animale, specialmente nel gatto e nel topo, hanno in passato dimostrato di possedere la stessa capacità di trasmettersi da cellula a cellula, in maniera antidromica, attraverso i terminali sinaptici (5).

I meccanismi indiretti comprendono il danno ipossico cerebrale associato alla polmonite interstiziale, la possibilità di una vasculite a carico del circolo e del microcircolo cerebrale e il danno immuno-mediato correlato all'altrettanto famosa "tempesta citochinica" (Cytokine Storm), che si presenta tipicamente a partire dalla seconda settimana dalla comparsa dei primi sintomi respiratori (3,6).

L'ipotesi di una disseminazione virale tramite trasporto trans-sinaptico sta acquisendo sempre maggior credito, in considerazione del crescente numero di studi che supportano un meccanismo simil-prionico per la diffusione del virus nel Sistema Nervoso Centrale (7,8). Le aree di ingresso di SARS-CoV-2 nel sistema nervoso sono a livello dei terminali nervosi delle fibre afferenti dei nervi cranici, in particolare il nervo olfattorio (I), trigemino (V), glossofaringeo (IX) e vago (X). Il trasporto del virus attraverso la via assonale coinvolge preferenzialmente alcune zone del cervello, in particolare il lobo frontale, attraverso il I nervo cranico, e la regione ponto-bulbare del tronco encefalo, attraverso i nervi cranici V, IX e X (6).

La disfunzione delle regioni ponto-bulbari può determinare da un lato un'alterazione dello controllo dello stato di coscienza e della respirazione, ipotizzando una componente neurogena alla base dell'insufficienza respiratoria da COVID-19 (9-11), dall'altro un pattern di deficit cognitivi che possono presentarsi sia in fase acuta di malattia, sia in fase cronica, determinando un impatto funzionale negativo sulla qualità della vita del paziente e sulle potenziali comorbidità future.

RUOLO DEL TRONCO ENCEFALO NELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Recenti studi hanno confermato l'ipotesi di una componente neurogena alla base dell'insufficienza respiratoria da COVID-19, fornendo un corollario di prove cliniche, neurofisiologiche e anatomopatologiche a supporto del predominante impegno del bulbo e dei nuclei troncoencefalici coinvolti nella regolazione del respiro (9-11).

Dati anatomopatologici

Nei soggetti deceduti per insufficienza respiratoria da CO-VID-19, la maggior parte delle alterazioni istopatologiche è stata osservata a livello della porzione più caudale del tronco encefalico, dimostrando anche la presenza della proteina nucleare del virus (9,12,13). Tale area non è sede classica per lesioni di natura vascolare o vasculitica e i soggetti studiati non presentavano evidenza alcuna di sanguinamenti intra-cerebrali, né di trombosi a carico dei piccoli vasi. Inoltre, il virus è presente all'interno delle fibre del nervo vago, direttamente alla loro emergenza dal tronco dell'encefalo (9). Il virus all'interno dei neuroni è stato osservato anche a livello del bulbo olfattorio. suggerendo un'origine centrale dei disturbi olfattivi (14), rendendo plausibile l'ipotesi di una sua neuroinvasività tramite il nervo olfattorio, come da modelli sperimentali, con consequente danno neuronale (8). L'assenza di alterazioni a carico dei globuli rossi e di edema tissutale, nonché di fenomeni quali la cariolisi e la picnosi, rende improbabile che il coinvolgimento tronco-encefalico derivi da fenomeni ipossici. Tali dati supportano l'ipotesi che la neuroinvasività del virus a livello del tronco encefalico abbia un ruolo patogenetico nell'insufficienza respiratoria (FIGURA 1 a pagina 18).

A differenza di quanto descritto per il nervo vago, il virus non è stato osservato a livello neuromuscolare e/o spinale. L'analisi bioptica del nervo e del muscolo nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 ha evidenziato la presenza di segni neuromiopatici su base infiammatoria e vascolare, in assenza di particelle virali identificabili al microscopio ottico o tramite tecniche di immunoistochimica (15,16), suggerendo che il danno possa essere legato alla tempesta citochinica più che a una invasione virale diretta.

Dati neurofisiologici

Il nostro gruppo si è occupato, sin dalla prima ondata pandemica in Lombardia, dello studio di eventuali correlati neurologici al determinismo dell'insufficienza respiratoria, avvalendosi di un approccio combinato di tipo clinico, anatomo-patologico e neurofisiologico (9,10). Tale interesse è stato sollecitato dal frequente riscontro di casi ad andamento rapidamente peggiorativo, nonostante un apparente e significativo miglioramento sia del quadro radiologico polmonare, sia di quello ematochimico. Inoltre, tali pazienti avevano spesso una risposta paradossa alla ventilazione meccanica, essendo tachipnoici piuttosto che dispnoici, mostrando sovente un pattern di meccanica respiratoria molto peculiare, denominato

"reverse triggering", estremamente raro in epoca pre-pandemica e da alcuni Autori correlato al coinvolgimento selettivo di specifiche aree caudali e dorsali del bulbo (17). Tale respiro patologico è caratterizzato da una perdita della sincronizzazione tra controllo neurale e meccanica ventilatoria, nonché dalla presenza di cicli respiratori caratterizzati da due profonde fasi inspiratorie seguite da una fase espiratoria di più breve durata. Suddetto pattern è diverso dal respiro apneusico, di origine pontina, detto altrimenti "crampo inspiratorio". Da un punto di vista neurofisiologico, il tronco dell'encefalo può essere studiato mediante la valutazione del Riflesso di ammiccamento (o "Blink Reflex"), laddove la prima componente (risposta RI) si riferisce classicamente all'attivazione del ponte ipsilaterale alla sede di stimolazione. mentre la seconda componente (denominata RII) è legata all'attivazione di una complessa circuiteria ponto-bulbare, che coinvolge anche la sostanza reticolare mediana e paramediana (18). In un nostro recente studio, abbiamo dimostrato come i pazienti ricoverati in reparti di Anestesia e Rianimazione per insufficienza respiratoria da COVID-19 mostrassero un'alterazione selettiva di questa seconda componente, sia rispetto ai soggetti sani e pari età di controllo, sia rispetto ad altri pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva non affetti da COVID-19, supportando pertanto le sopracitate osservazioni cliniche a proposito

È da sottolineare che la formazione reticolare ascendente è contigua ai nuclei respiratori del bulbo e coopera essa stessa nella regolazione della meccanica ventilatoria (19).

della predominanza di specifici pattern di respiro patologico verosimilmente legate a una selettiva compromissione

ALTERAZIONI COGNITIVE NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19

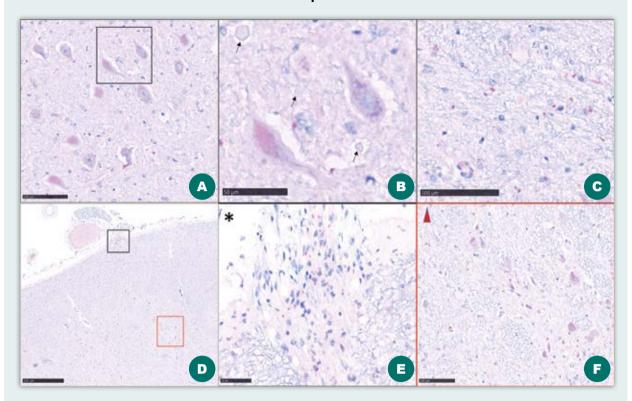
Studi neuropsicologici

bulbare (10).

I pazienti affetti da COVID-19 (soprattutto quelli con forme gravi) presentano spesso anche alterazioni cognitive (2,20). Diversi meccanismi possono determinare la comparsa di deficit cognitivi in pazienti con COVID-19 (21). Risulta perciò difficile stabilire con certezza se la presenza di tali deficit sia legata a un danno neuronale diretto da neurotropismo virale, o se invece dipenda da lesioni cerebrali secondarie a una combinazione di alterazioni sistemiche quali ipossia, sepsi, iperpiressia, trombofilia e fenomeni pro-infiammatori (3,22). Un recente studio ha suggerito che le alterazioni istopatologiche in pazienti deceduti siano legate ad aspecifici fenomeni di natura ipossica o pro-infiammatoria, senza una chiara dimostrazione di un coinvolgimento della corteccia cerebrale rispetto alle regioni del tronco e sottocorticali (23). È importante ricordare, inoltre, che fattori di rischio per



FIGURA 1 Immunoistochimica del bulbo in paziente COVID-19



La figura mostra l'immunoistochimica relativa alla porzione caudale del bulbo in un paziente deceduto per insufficienza respiratoria COVID-relata. Si noti la localizzazione intraneuronale della NP virale (colorazione rossa in **A**, **C** e **D**) e, più specificamente, nelle fibre del nervo vago alla loro emergenza dal tronco encefalico (**D** ed **E**). In **B** sono evidenziati altresì alcuni "corpora amylacea" (frecce nere).

Fonte: modificato da Bulfamante, Bocci. Journal of Neurology 2021 (riproduzione autorizzata dagli Autori)

lo sviluppo di COVID-19 in forma grave (età avanzata, ipertensione, diabete, obesità) sono anche associati a un aumentato rischio di disfunzione cognitiva (24-26). In aggiunta, molti fattori legati all'ospedalizzazione per COVID-19 (ventilazione meccanica per periodi prolungati, sedazione, isolamento sociale) rappresentano fattori di rischio per la comparsa di delirium (27,28), che a sua volta è considerato un importante fattore di rischio per lo sviluppo di disfunzione cognitiva nel lungo termine (29). Diversi studi hanno evidenziato un'alta frequenza di casi di encefalopatia acuta, legata ad alterazioni dello stato di coscienza e/o comportamentali (30,31). In particolare, alcuni autori hanno riportato un'inusuale percentuale di sindromi del lobo frontale, caratterizzate da disfunzione nei processi decisionali, di pianificazione e produzione del linguaggio, con un correlato elettroencefalografico caratterizzato da un rallentamento dell'attività elettrica prevalente nei lobi frontali bilateralmente (31).

Alcuni lavori hanno indagato il profilo cognitivo in pazienti precedentemente ospedalizzati per forme gravi di COVID-19, a diversi intervalli temporali dalla guarigio-

ne. Un primo studio su 38 pazienti ricoverati durante la prima ondata pandemica del 2020 ha evidenziato che la prevalenza di deficit cognitivi a 5 mesi dal ricovero è significativa (60%) e che la presenza di insufficienza respiratoria acuta durante il ricovero (definita da valori di P/F <300) è associata a una peggiore performance di memoria a lungo termine nei mesi successivi alla guarigione (32). Tali dati sembrano essere confermati anche a un anno, sebbene una percentuale di pazienti mostri un miglioramento spontaneo del quadro cognitivo nel lungo periodo. Un'altra casistica su un numero ristretto (N =12) di pazienti ha riscontrato, a circa tre mesi dalla guarigione, performance significativamente inferiori rispetto a un gruppo di controllo (33), nei test per la valutazione del funzionamento cognitivo globale (Montreal Cognitive Assessment - MoCA) e delle funzioni esecutive (Frontal Assessment Battery - FAB). Infine, osservazioni preliminari suggeriscono che la presenza di iposmia nella fase acuta sia associata a un peggior funzionamento cognitivo globale a sei mesi dalla malattia (34).

Hosp e coll. (2021) hanno studiato 29 pazienti (età media

SYNOPSIS NEUROCOVID - PATOFISIOLOGIA

65,2 ±14,4 anni) a un mese dall'esordio dei sintomi, riscontrando deficit cognitivi globali in 18 pazienti su 26 (69%) (35). Gli esami di imaging funzionale (18FDG PET) effettuati sui pazienti che presentavano almeno due sintomi neurologici hanno rivelato un pattern di ipometabolismo fronto-parietale in 10 pazienti su 15 (66%). Dopo sei mesi, gli autori hanno ripetuto gli esami di imaging, riscontrando un miglioramento del pattern di ipome-

I dati attuali suggeriscono la presenza di deficit cognitivi in un'ampia quota di pazienti ospedalizzati per COVID-19

tabolismo fronto-parietale osservato inizialmente, nonché un aumento significativo del metabolismo in sede temporale rispetto ai valori registrati nella prima valutazione. Questi risultati erano associati a un miglioramento della performance nei test cognitivi, sebbene diversi pazienti mostrassero ancora significative alterazioni sia sul piano cognitivo che su quello neurofisiologico (36).

In conclusione, i dati a oggi disponibili suggeriscono la presenza di deficit cognitivi in percentuali rilevanti di pazienti ospedalizzati per COVID-19. Sarà fondamentale valutarne l'impatto sulle mansioni lavorative e sulla vita di tutti i giorni, in modo da approntare interventi riabilitativi specifici ed efficaci.

Dati neuroradiologici

Nel corso della pandemia, è stata pubblicata una moltitudine di studi sui correlati neuroradiologici nei pazienti con manifestazioni neurologiche associate a infezione da SARS-CoV-2. I dati più consistenti sono relativi alle descrizioni di encefalite emorragica,
laddove sia stata dimostrata anche la presenza
del virus nel liquor, nonché al
coinvolgimento preferenziale del
lobo frontale, come suggerito sia
dall'ipoperfusione di tali regioni in
RMN, sia dallo spiccato ipometabolismo durante studi con ¹⁸FDG PET
(35,37,38). Tale evidenza potrebbe
non soltanto spiegare le disfunzioni
esecutive nei pazienti affetti da CO-

VID-19, a diversi stadi e con differenti livelli di gravità di malattia polmonare, ma potrebbe rappresentare anche una dimostrazione, seppur indiretta, della trasmissione simil-prionica del virione dalle cellule dell'epitelio olfattorio fino al SNC. Peraltro, altri studi hanno dimostrato come in alcuni pazienti la progressione del coinvolgimento clinico neurologico, nonché quella delle alterazioni radio-metaboliche, segua le vie anatomiche suggerite dal modello di Braak &Braak nel Parkinson, dal bulbo olfattorio ai gangli della base, fino alle strutture più profonde del tronco dell'encefalo coinvolte nella regolazione cardio-respiratoria (39).

⊙ CONCLUSIONI

In conclusione, tutte le osservazioni sopra descritte, cliniche, neuropsicologiche, istopatologiche e anatomo-patologiche, sono state fatte in acuto, principalmente durante la prima e seconda ondata pandemica. Il ruolo patogenetico di SARS-CoV-2 nello sviluppo di quadri neurologici cronici dovrà attentamente essere valutato in futuro.

Bibliografia

- 1. Priori A, Baisi A, Banderali G et al. *The Many Faces of Covid-19 at a Glance: A University Hospital Multidisciplinary Account From Milan, Italy.* Front Public Health. 2020; 8: 575029.
- 2. Moro E, Priori A, Beghi E et al. *The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection.* Eur J Neurol. 2020; 27: 1727-37.
- 3. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395: 1033-4.
- 4. Vonck K, Garrez I, De Herdt V et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. Eur J Neurol. 2020; 27: 1578-87.
- 5. Bleau C, Filliol A, Samson M, Lamontagne L. Brain Invasion by Mouse Hepatitis Virus Depends on Impairment of Tight Junctions and Beta Interferon Production in Brain Microvascular Endothelial Cells. J Virol. 2015; 89: 9896-908.
- 6. Bai F, Rovito R, Marchetti G, D'Arminio Monforte A. *Chapter 1*. SARS-CoV-2 and the nervous system: review on pathogenesis of nervous system SARS-CoV-2 damage. In "Neurology of COVID-19" Editor A Priori, Milano University Press. 2021: 2-19.
- 7. Bulfamante G, Bocci T, Falleni M et al. *Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung.* Journal of neurology. 2021: 1-6.
- 8. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nature neuroscience. 2021; 24: 168-75.
- 9. Bulfamante G, Bocci T, Falleni M et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung. J Neurol. 2021.



- 10. Bocci T, Bulfamante G, Campiglio L et al. *Brainstem clinical and neurophysiological involvement in COVID-19*. J Neurol. 2021: 268: 3598-600.
- 11. Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L, Servillo G. *Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19*. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2020; 41: 1663-5.
- 12. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C et al. *Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series*. The Lancet Neurology. 2020; 19: 919-29.
- 13. Jensen MP, Le Quesne J, Officer-Jones L et al. *Neuropathological findings in two patients with fatal COVID-19*. Neuropathology and applied neurobiology. 2021; 47: 17-25.
- 14. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP et al. First ultrastructural autoptic findings of SARS -Cov-2 in olfactory pathways and brainstem. Minerva anestesiologica. 2020; 86: 678-9.
- 15. Aschman T, Schneider J, Greuel S et al. Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. JAMA Neurol. 2021; 78: 948-60.
- 16. Suh J, Mukerji SS, Collens SI et al. Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. Neurology. 2021; 97: e849-e58.
- 17. Subramanian HH, Balnave RJ, Chow CM. Ventilation induced apnea and its effect on dorsal brainstem inspiratory neurones in the rat. Respir Physiol Neurobiol. 2007; 157: 252-61.
- 18. Berardelli A, Cruccu G, Kimura J, Ongerboer de Visser BW, Valls-Sole J. *The orbicularis oculi reflexes*. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999; 52: 249-53.
- 19. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. Neurophysiol Clin. 1999; 29: 7-38.
- 20. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77: 683-90.
- 21. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. *The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors*. Br J Anaesth. 2021; 126: 44-7.
- 22. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol. 2020; 77: 1018-27.
- 23. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. Brain. 2021; 144: 2696-708.
- 24. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al. *Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study*. Lancet. 2020; 395: 1763-70.
- 25. Garg S, Kim L, Whitaker M et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 458-64.
- 26. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. Ageing Res Rev. 2013; 12: 840-51.
- 27. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. Crit Care. 2020; 24: 176.
- 28. Riordan P, Stika M, Goldberg J, Drzewiecki M. COVID-19 and clinical neuropsychology: A review of neuropsychological literature on acute and chronic pulmonary disease. Clin Neuropsychol. 2020; 34: 1480-97.
- 29. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med. 2013; 369: 1306-16.
- 30. Chou SH, Beghi E, Helbok R et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA network open. 2021; 4: e2112131.
- 31. Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E et al. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. JAMA network open. 2021; 4: e211489.
- 32. Ferrucci R, Dini M, Groppo E et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. Brain Sci. 2021; 11.
- 33. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L et al. *Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom.* J Neurol Sci. 2021; 420: 117271.
- 34. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S et al. Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. J Am Geriatr Soc. 2021; 69: 2778-80.
- 35. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. Brain. 2021; 144: 1263-76.
- 36. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T et al. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. J Nucl Med. 2021; 62: 910-5.
- 37. Delorme C, Paccoud O, Kas A et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. Eur J Neurol. 2020; 27: 2651-7.
- 38. Scarabello M, Uggetti C, Valvassori L. *Chapter 5*. Neuroimaging in COVID-19. In "Neurology of COVID-19" Editor: A Priori, Milano University Press. 2021: 55-66.
- 39. Morassi M, Palmerini F, Nici S et al. SARS-CoV-2-related encephalitis with prominent parkinsonism: clinical and FDG-PET correlates in two patients. J Neurol. 2021; 268: 3980-7.

Una scossa per migliorare le funzioni cognitive e stimolare memoria e concentrazione



SENZA GLUTINE

NATURALMENTE
PRIVO DI LATTOSIO











Biodelta Energia integratore alimentare a base di:

Bacopa: aiuta il rilassamento, favorisce le funzioni cognitive e la memoria;

Tiamina (25 mg): contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso, al metabolismo energetico e alla funzione cardiaca;

Rame, Niacina, Vitamina C, Vitamina B12, Vitamina B6, Biotina: contribuiscono al normale funzionamento del sistema nervoso e al metabolismo energetico;

Zinco e Vitamina C: per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo e per la funzione del sistema immunitario;

Zinco: per la normale funzione cognitiva;

Vitamina B12, Niacina, Acido Folico, Vitamina B6 e Vitamina C: per ridurre stanchezza e affaticamento.

Con Carnitina (300 mg), Arginina (200 mg) e Glutammina (100 mg).

in farmacia nel formato da 20 bustine

Dai 3 anni in poi 1 bustina al giorno da sciogliere in 100 ml di acqua prima del pasto principale.





IN BREVE

• Una sempre crescente mole di lavori sta mettendo in luce come la malattia COVID-19 possa avere un impatto, più o meno grave, sul sistema nervoso. Di particolare interesse, e attuale oggetto di dibattito nell'ambito della comunità scientifica, sono le sequele neurologiche a lungo termine dell'infezione. Sulla base delle evidenze finora disponibili, appare

delinearsi il potenziale neurotropico del virus SARS-CoV-2, in grado di indurre un ampio spettro di sintomi neurologici e neuropsicologici; alcuni di questi si manifestano in fase precoce di malattia mentre altri sembrano insorgere in una fase successiva, subacuta o cronica, dell'infezione da SARS-CoV-2

GLI AUTORI

Giulio Palmas^{1,2}, Gerardo Salvato^{1,2,3}, Francesco Crottini¹, Daniele Crotti¹, Federica Valentini², Alessandra Bollani^{1,2}, Stefania Basilico^{2,3}, Giorgio Gelosa^{2,4}, Elio Clemente Agostoni^{3,4}, Gabriella Bottini^{1,2,3}

- Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso
 e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia
- Centro di Neuropsicologia Cognitiva,
 ASST "Grande Ospedale Metropolitano" Niquarda, Milano
- 3. NeuroMI. Milan Center for Neuroscience. Milano
- 4. Dipartimento di Neurologia, ASST "Grande Ospedale Metropolitano" Niguarda, Milano

SYNOPSIS NEUROCOVID

Long-Covid e Post-Covid

Le manifestazioni neurologiche

e infezioni da Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS-CoV-2), dalle prime segnalazioni provenienti dalla Cina sul Coronavirus 2019 (Covid–19) si sono diffuse rapidamente, causando una pandemia mondiale che ha provocato milioni di decessi (1).

Dalle prime osservazioni cliniche è risultato evidente come il COVID-19 fosse prevalentemente responsabile di infezione alle vie respiratorie, causando tosse, dispnea spesso associata a febbre, astenia e, in alcuni casi, grave polmonite interstiziale bilaterale (2). In seguito, l'interesse si è focalizzato anche sulle sequele a lungo termine del virus, ancora oggi oggetto di grande dibattito nel contesto scientifico (3).

A tal proposito, un crescente numero di ricerche sta evidenziando come il COVID-19 possa avere conseguenze, più o meno permanenti, su diversi organi e distretti corporei, tra i quali il sistema nervoso (SN) (4). Le manifestazioni neurologiche osservate fino a oggi possiedono gravità variabile da "lieve" a "letale", sia nei pazienti cosiddetti asintomatici, sia nei pazienti sintomatici (5). Sebbene in prima analisi i sintomi neurologici più frequentemente riscontrati siano stati cefalea, malessere generalizzato, vertigini, anosmia e ageusia (5), è importante evidenziare come, in alcuni casi, il virus sia stato associato a condizioni neurologiche ben più gravi, come ictus ed encefalite con diversi corredi sintomatologici (6).

O SEQUELE NEUROPSICOLOGICHE

Non è ancora del tutto chiaro se tali complicanze neurologiche siano riconducibili a un'infezione diretta del SN da parte del virus, o se rappresentino una conseguenza della reazione immunitaria del nostro organismo (7); le ricerche in tal senso attingono informazioni anche dalle conoscenze pregresse circa i meccanismi di infezione attribuibili ad altre forme di Coronavirus. È importante sottolineare che, indipendentemente dai suoi effetti diretti o indiretti sul SN, alcuni pazienti positivi al COVID-19 manifestino sintomi neurologici e neuropsicologici che persistono oltre la fase iniziale della malattia (8). A tal proposito, i dati in letteratura appaiono a oggi talvolta contrastanti e necessitano di ulteriori approfondimenti. Dai primi studi sembrerebbe emergere come i domini cognitivi maggiormente coinvolti in pazienti sopravvissuti al COVID-19 siano le funzioni esecutive, le capacità attentive e le funzioni mnesiche nelle diverse sottocomponenti (9): alla luce di tali aspetti, una valutazione neuropsicologica longitudinale di tali pazienti dovrebbe includere test che valutino in maniera approfondita le funzioni cognitive sopraccitate.

Rispetto a questi ultimi dati, sembrerebbe che il dominio cognitivo maggiormente affetto sia quello attentivo, in particolare, l'attenzione sostenuta e studi recenti supportano questa ipotesi (10).

Altre variabili, ancora oggetto di discussione, che po-

trebbero spiegare l'impatto del COVID- 19 sulle funzioni cognitive, sarebbero da ricercare nella durata dei ricoveri ospedalieri: alcuni studi corroborano l'ipotesi della presenza di deficit cognitivi in pazienti con degenza ospedaliera di lunga durata (11); è ancora da chiarire, invece, se anche i casi più lievi, per i quali non è stato necessario un ricovero, possano manifestare deficit cognitivi oggettivamente misurabili (8).

Tuttavia anche per ragioni temporali, gli studi hanno valutato principalmente gli effetti immediati dell'infezione da SARS-CoV-2 sulle funzioni cognitive. Il più delle volte, infatti, le valutazioni neuropsicologiche sono state effettuate nel breve periodo successivo al recupero, ossia dopo circa due o tre settimane a seguito dell'infezione. Pertanto, l'area degli studi longitudinali sugli effetti cognitivi a lungo termine a seguito di infezione da SARS-CoV-2 (10) è ancora largamente inesplorata. In un recente studio, Salvato e colleghi (12) hanno valutato le sequele cognitive a lungo termine su un vasto campione di pazienti sopravvissuti al COVID-19 (n=204), attraverso un questionario sui deficit cognitivi percepiti dai pazienti.

I risultati hanno mostrato come un'ampia percentuale di pazienti riferisca deficit cognitivi, tra cui facile esauribilità cognitiva, deficit di memoria a breve termine e aumentata distraibilità. È importante, inoltre, sottolineare come gli autori abbiano rilevato una differenza significativa, in termini di gravità dei deficit cognitivi soggettivi, tra pazienti sottoposti a ventilazione artificiale e quelli senza tale supporto durante il periodo del ricovero: in particolare, l'affaticabilità cognitiva, sintomo su cui molto si dibatte in letteratura per la sua complessità, è risultata significativamente maggiore nei pazienti che durante il ricovero non hanno ricevuto ventilazione meccanica, rispetto ai pazienti per i quali la ventilazione meccanica è stata invece necessaria.

Inoltre, gli studi di neuroimaging evidenziano la presenza di alterazioni neuroanatomiche che sembrerebbero convergere con le sequele neurologiche e neuropsicologiche riscontrate in pazienti sopravvissuti al COVID–19.

Uno studio longitudinale condotto nel Regno Unito da Douaud e colleghi (13) ha confrontato le scansioni cerebrali strutturali di 782 partecipanti: 394 pazienti COVID e 388 controlli. Le analisi hanno rivelato un impatto significativo del COVID-19 su alcune aree corticali, in particolare una riduzione dello spessore e del volume della sostanza grigia nel giro paraippocampale sinistro, nell'insula superiore (dorsale) sinistra e nella corteccia orbitofrontale laterale sinistra.

Lo studio ha inoltre dimostrato che questo effetto si estendeva anche alla corteccia cingolata anteriore sinistra, al giro sovramarginale sinistro e polo temporale destro.

O COMPLICANZE NEUROLOGICHE

Oltre alle sequele cognitive a lungo termine, le ricerche condotte fino a oggi hanno evidenziato plurime complicanze neurologiche associate al COVID-19.

- Encefalite Virale. Sono stati descritti alcuni casi di encefalite virale (10) e tale riscontro supporta l'ipotesi di un potenziale neurotropismo del virus. Il dato sarebbe decisamente in linea con quanto emerso in relazione ad altri membri della famiglia Coronaviridae (14); infatti, sono già state descritte sequele neurologiche indotte da questi virus respiratori (15).
- Patologia cerebrovascolare acuta. Stando ai dati riportati in letteratura, tra lo 0,2 e l'1% dei pazienti colpiti da COVID-19 è andato incontro a ictus ischemico. Secondo alcune ipotesi, tale condizione potrebbe essere causata dall'effetto protrombotico consequente alla risposta infiammatoria del virus (16). Sono stati ipotizzati diversi meccanismi attraverso i quali il virus potrebbe causare ictus cerebrale, tra i quali: l'invasione delle pareti vascolari mediante azione diretta sui recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), situati sulle superfici delle cellule endoteliali; coagulopatia associata a COVID-19 prodotta dalla tempesta di citochine, la guale aumenta il livello del D-dimero (17); il virus potrebbe causare cardiomiopatie, aumentando il rischio di ictus di origine cardio-embolica (10); l'infiammazione sistemica potrebbe causare lacerazione di ateromi con successiva diffusione di agenti trombogenici attivatori della cascata di coaquiazione con reclutamento di cellule infiammatorie e di piastrine (18). Tuttavia, l'esatto meccanismo con cui SARS-CoV-2 possa essere coinvolto nella malattia cerebrovascolare acuta necessita di ulteriori indagini (7).
- Deterioramento cognitivo. Come descritto in precedenza, al COVID-19 sono state associate numerose sequele neurologiche e anche neuropsicologiche. Quanto esposto si riflette, inoltre, nel fatto che una considerevole percentuale di pazienti manifesti deficit cognitivi e motori dalle dimissioni in poi (19). Si ritiene che l'origine di tali sintomi sia molteplice: disfunzione degli organi periferici, encefalite, infiammazione sistemica virale, alterazioni cerebrovascolari. Tutte queste condizioni contribuirebbero ad aumentare il rischio di sequele neurologiche a lungo termine, aggravando un eventuale disturbo preesistente o portando all'insorgenza dello stesso (20).

È quindi ipotizzabile che i pazienti sopravvissuti al CO-VID-19, in particolare coloro che hanno manifestato condizioni cliniche contraddistinte da un consistente livello di gravità, siano predisposti a un alto rischio di sviluppare malattie neurodegenerative.

Malattia di Alzheimer: studi recenti si sono concentrati sulla potenziale relazione causale che intercorre tra infezioni virali e malattia di Alzheimer (21). A tal proposito, alla luce del fatto che l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe causare danni più o meno diretti al sistema nervoso centrale, vi è grande preoccupazione circa il fatto che quest'ultima sia in grado di avere un'azione diretta a lungo termine sulle patologie neurodegenerative dementigene. Si auspicano



quindi studi di follow-up protratto per identificare tali relazioni. È importante ricordare che le risposte neuro-infiammatorie, il pruning sinaptico e la perdita neuronale, manifestazioni anatomo-patologiche tipiche della malattia di Alzheimer, secondo alcune ipotesi, sarebbero accelerate dal virus (3).

In particolare, la trasmissione sinaptica e il trasporto assonale anterogrado e retrogrado consentirebbero al virus di infettare lentamente e in maniera diffusa l'encefalo e tali aspetti potrebbero portare al

manifestarsi di processi neurodegenerativi a distanza di mesi e anni dalla fase acuta (22).

Malattia di Parkinson. Rispetto alla malattia di Alzheimer, il potenziale danno al sistema nervoso centrale, localizzato a livello della substantia nigra, sembrerebbe più limitato. Tuttavia, è rilevante tener presente che, anche in questo caso, la patogenesi della malattia di Parkinson è associata a neuro-infiammazione, pruning sinaptico e perdita di neuroni, condividendo, quindi, alcuni aspetti sopra discussi nella malattia di Alzheimer. Attualmente, anche se mancano prove dirette è importante evidenziare che l'ampia espressione di ACE2 nelle diverse aree del sistema nervoso centrale possa fornire una base molecolare diffusa facilitatoria dell'azione flogistica provocata dal SARS-CoV-2. Tale processo infiammatorio potrebbe mediare o accelerare l'insorgenza della malattia di Parkinson (3). Attualmente, le prove su questa interazione sono ancora limitate, data l'assenza di studi di follow-up, tuttavia, iposmia e anosmia rappresentano sia segni clinici precursori della malattia di Parkinson, sia sintomi tipici precoci nei pazienti colpiti da COVID-19. Anche in questo caso, saranno necessari ulteriori studi a lungo termine per ulteriormente esplorare la diretta associazione tra malattia neurodegenerativa e infezione (3).

Sclerosi multipla. La sclerosi multipla (SM), come ben noto, è associata a demielinizzazione focale della sostanza grigia e della sostanza bianca, nonché a diffusa neurodegenerazione cerebrale conseguente a processi infiammatori. Alcune delle attuali conoscenze circa i dan-

Il virus induce
alterazioni in diverse aree
corticali e sottocorticali.
È comprensibile dunque
che le manifestazioni
cliniche siano molto
complesse

ni neurologici causati dall'infezione SARS-CoV-2, mostrano alcune similarità con quanto riscontrato nei pazienti con SM. In primo luogo, la tempesta pro-infiammatoria di citochine causata dall'infezione SARS-CoV-2 rappresenta il fattore dal quale scaturisce il danno neuro-infiammatorio del sistema nervoso centrale (23). In secondo luogo, l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe essere la causa di demielinizzazione che andrebbe a colpire l'encefalo e il midollo spinale (24). Uno studio clinico, pubblicato re-

centemente, supporterebbe l'ipotesi secondo la quale l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe essere associata a segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla (25). Anche in questo caso, risultano necessari ulteriori studi a lungo termine per identificare la relazione che intercorre tra i due disturbi (3).

O COSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Alla luce di quanto esposto, le ricerche pubblicate hanno dato solo parziali risposte sui diversi meccanismi innescati dall'infezione sul sistema nervoso.

Tuttavia, le evidenze disponibili indicano il potenziale neurotropico del SARS-CoV-2, in grado di indurre un vasto spettro di sintomi neurologici e neuropsicologici, di cui alcuni si manifestano in fase precoce di malattia mentre altri sembrano manifestarsi in fase subacuta o cronica dall'insorgenza dell'infezione. Poiché studi di neuroimaging hanno dimostrato che il virus induce alterazioni di diverso tipo e diffuse in diverse aree corticali e sottocorticali, è comprensibile che le manifestazioni cliniche siano di alta complessità. In particolare, condizioni come la "nebbia cerebrale" o affaticabilità cognitiva da COVID, sono meritevoli di approfondimenti attraverso valutazioni clinico-comportamentali e strumentali che ne chiariscano estesamente la natura. Tali studi appaiono necessari considerando l'impatto negativo di tali sintomi sulla qualità di vita e in particolare sull'efficienza funzionale di pazienti anche molto giovani.

Bibliografia

- 1. Kannan S, ShaikSyed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) recent trends. European review for medical and pharmacological sciences 2020; 24(4): 2006–2011.
- 2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Zhang L. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* The Lancet 2020; 395(10223): 507-513.
- 3. Wang F, Krea RM, Stefano GB. *Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research 2020; 26: e928996.
- 4. Romero-Sánchez C M, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J,

SYNOPSIS NEUROCOVID - SEQUELE COVID

González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla A B, Del Valle-Pérez J A, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J et al. *Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry*. Neurology 2020; 95(8): e1060–e1070.

- 5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA neurology 2020; 77(6): 683–690.
- 6. Paterson RW, Brown R L, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan D L, Kumar G, Raftopoulos R E, Zambreanu L, Vivekanandam V, Khoo A, Geraldes R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow
- J, McNamara P et al. *The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings.* Brain 2020; 143(10): 3104–3120.
- 7. Alonso-Bellido I M, Bachiller S, Vázquez G, Cruz-Hernández L, Martínez E, Ruiz-Mateos E et al. *The other side of SARS-CoV-2 infection: neurological sequelae in patients*. Frontiers in aging neuroscience 2021; 13: 159.
- 8. Hampshire A, Trender W, Chamberlain S R, Jolly A E, Grant JE, Patrick F, Mazibuko N, Williams SC, Barnby J M, Hellyer
- P, Mehta MA. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. EClinicalMedicine 2021; 39: 101044.
- 9. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. *Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19*. Frontiers in psychology 2021; 12: 577529.
- 10. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. *The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients*. Journal of psychiatric research 2020; 129: 98–102.
- 11. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. Critical care 2019; 23(1): 352.
- 12. Salvato G, Crottini F, Crotti D, Valentini F, Palmas G, Bollani A, Basilico S, Gelosa G, Agostoni EC, Bottini G (2021). Subjective cognitive complaints in hospitalised COVID-19 survivors.
- 13. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, Lange F, Jesper Andersson LR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Winkler A, Nichols T, Collins R, Matthews P, Allen N, Miller KM, Smith S. *Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank*. medRxiv preprint 2021; doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690
- 14. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. *Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocom-promised child*. Infectious Diseases 2020; 52(6): 419-422.
- 15. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. *Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic*. Journal of the neurological sciences 2020; 417: 117085.
- 16. Altable M, de la Serna JM. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? Brain, Behavior, & Immunity-Health 2020; 6: 100092.
- 17. Rostami M, Mansouritorghabeh H. *D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review*. Expert review of hematology 2020; 13(11): 1265-1275.
- 18. Badimon L, Vilahur G. *Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture*. Journal of internal medicine 2014; 276(6): 618–632.
- 19. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. *Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection*. The New England journal of medicine 2020; 382(23): 2268–2270.
- 20. Heneka M T, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. *Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease*. Alzheimer's research & therapy 2020; 12(1): 69.
- 21. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. *The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease*. Current neuropharmacology 2017;15(7): 996–1009.
- 22. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke and vascular neurology 2020; 5(3).
- 23. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A et al. *COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation*. The Neuroscientist 2020; 26(5-6): 402-414.
- 24. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi, G, Signorini L, Migliorati K, Fontanella MM. *SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions*. Acta neurochirurgica 2020; 162(7): 1491-1494.
- 25. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. *Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection*. Multiple sclerosis and related disorders 2020; 45: 102377.



IN BREVE

• L'infezione da SARS-CoV-2 ha avuto un significativo impatto nei pazienti con cronicità neurologiche. I soggetti affetti da malattia di Alzheimer e di Parkinson, da sclerosi multipla, epilessia, miastenia gravis e da patologie neuro-oncologiche sono particolarmente vulnerabili sia in termini di rischio di contagio e di prognosi, sia per l'impatto dell'isolamento sociale imposto dal lockdown durante la pandemia.

La quarantena e le difficoltà legate alla discontinuità nei servizi assistenziali hanno avuto importanti ripercussioni sia sull'andamento della patologia di base che sullo stato psico-fisico dei pazienti affetti da cronicità neurologiche

L'AUTORE

Valeria Isella

Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo, Monza, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano – Bicocca. Milano

SYNOPSIS NEUROCOVID

Patologie neurologiche croniche

L'impatto del COVID-19

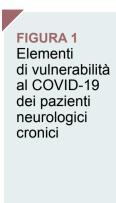
infezione da SARS-CoV-2 è nota per produrre numerose complicanze a carico del sistema nervoso centrale e periferico, ma ha avuto anche un impatto significativo su pazienti con patologie neurologiche croniche preesistenti quali la malattia di Alzheimer (MA) e di Parkinson (MP), la sclerosi multipla (SM), la miastenia gravis (MG), l'epilessia, le patologie neuro-oncologiche, le polineuropatie croniche. Tale impatto si è estrinsecato in una doppia direzione: sia attraverso una maggiore vulnerabilità dei pazienti neurologici cronici al virus, in termini di rischio di contagio e di prognosi (FIGURA 1), che attraverso un'influenza negativa, da parte dell'infezione o della situazione di pandemia, sull'andamento della patologia neurologica di base (FIGURA 2 a pagina 28).

LA VULNERABILITÀ AL COVID-19 DEI PAZIENTI NEUROLOGICI CRONICI

I soggetti affetti da MA sono probabilmente una delle categorie di pazienti neurologici cronici che è stata più esposta all'infezione da COVID-19. I risultati di metanalisi e revisioni sistematiche hanno evidenziato, in questi pazienti, sia un aumentato rischio di infezione che un decorso più severo della stessa, con un più elevato tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale di pari età (fino a un *odds ratio* superiore a 5,0, secondo alcuni report) (1,2). Diversi fattori hanno probabilmente contri-

buito alla maggior suscettibilità al COVID-19 di guesta tipologia di pazienti neurologici (3,4). Alcuni fattori sono più generici, per esempio l'età avanzata, altri più specifici della condizione di demenza, per esempio la scarsa aderenza alle misure di prevenzione del contagio (indossare la mascherina, disinfettare le mani, evitare contatti fisici), legata alle turbe cognitive e comportamentali. Alcuni studi hanno anche ipotizzato, e in parte dimostrato, anche se saranno necessarie ulteriori verifiche, una possibile vulnerabilità biologica, mediata da diversi meccanismi: l'upregulation, osservata nel tessuto cerebrale di pazienti con MA, dell'espressione del gene di ACE2, il recettore che permette l'accesso del virus all'interno delle cellule dell'organismo; la presenza dell'allele ε4 dell'apolipoproteina E, che è un noto fattore di rischio per la MA ed è stato associato anche a una maggiore severità dell'infezione da Coronavirus; la concomitanza dei processi neuroinfiammatori che giocano un ruolo centrale nella patogenesi della demenza e del cosiddetto cytokine storm scatenato dal SARS-CoV-2, che interessa diversi organi, compreso il sistema nervoso. Inoltre, ad aggravare la prognosi dei pazienti con MA è stata l'elevata frequenza di delirium, complicanza comune degli stati infettivi, e non solo, nei pazienti con patologie neurodegenerative, e condizione potenzialmente fatale.

Per quanto concerne la MP, i dati sono eterogenei, ma l'incidenza dell'infezione e la tipologia dei relativi fattori di rischio non appaiono molto diverse da quelle della popolazione generale. Anche se i tassi di prevalenza dell'infezione



Malattia di Alzheimer Malattia di Parkinson

- Scarsa aderenza alle misure anti-contagio
- Presenza allele ξ 4
- Neuroinfiammazione
- Età avanzataRischio di deliriumOverespressione neuronale di ACE2
- Riduzione riflesso della tosse
 Restrizione della capacità
- polmonare per acinesia assiale

Sclerosi

multipla

Miastenia gravis Debolezza della muscolatura

della muscolatura
respiratoria
Trattamenti
immunosoppressivi

Neoplasie cerebrali

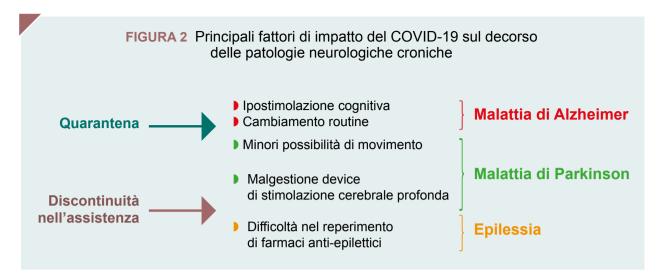
nei pazienti parkinsoniani osservati nei diversi studi sono risultati estremamente variabili, essendo compresi tra lo 0.6% e l'8.5%, nella maggior parte dei casi erano inferiori all'1% (5). Similmente, il rischio di contagio in guesti pazienti è risultato associato agli stessi fattori rilevati nelle popolazioni di controllo: l'età, il sesso maschile, il fumo, le patologie polmonari e cardiovascolari (5). Le evidenze sulla prognosi dell'infezione, invece, pur essendo anch'esse non del tutto lineari (con tassi di mortalità compresi tra il 5% e il 75%!), hanno mostrato generalmente un outcome peggiore rispetto a quello osservato in soggetti di pari età non affetti da MP (6), prevalentemente a causa di fenomeni quali la riduzione del riflesso della tosse o la restrizione della capacità polmonare consequente all'acinesia assiale (7). Analogamente a quanto riportato per la MA, inoltre, anche nel tessuto cerebrale di pazienti con MP, e in particolare a livello dei neuroni dopaminergici, si è osservata un'elevata espressione di ACE2. Di segno opposto, invece, l'influenza di un altro elemento riguardante questa patologia neurodegenerativa: alcuni studi hanno in realtà identificato un sottogruppo di pazienti con MP a minor rischio di contagio da COVID-19, quelli in terapia con amantadina (8,9). Un dato che ha trovato supporto anche da sperimentazioni in vitro, che hanno mostrato come tale sostanza riduca il rate di replicazione e il grado di infettività del SARS-CoV-2 (10).

Anche in altre due patologie neurologiche croniche, la SM e la MG, entrambe a eziopatogenesi autoimmune, la vulnerabilità al COVID-19 è stata modulata dal trattamento farmacologico, ma in questo caso con un ruolo dannoso e non protettivo. In generale gli studi epidemiologici hanno riportato una prevalenza di circa il 20% di infezione sintomatica da COVID-19 nei soggetti con

SM (11), ma, pur in campioni piccoli, hanno anche sottolineato delle differenze tra pazienti non in terapia con farmaci disease-modifying, che avrebbero un rischio di malattia da Coronavirus pari a quello della popolazione di controllo, e pazienti che assumono, in particolare, ma non solo, farmaci di seconda generazione (con una relazione anche con il dosaggio e la specifica tipologia di farmaco) (12-14). La linfopenia che si può manifestare nel corso di alcune di queste terapie (es. quelle con dimetil-fumarato, modulatori del recettore S1P, anticorpi monoclonali anti-CD20), quando di entità moderata o severa, sarebbe tra le prime cause di aumentata vulnerabilità all'infezione in questi pazienti (15). L'eventuale sospensione di tali farmaci va però stabilita sulla base di un'attenta valutazione del profilo di rischio individuale (16). Anche il trattamento steroideo delle relapse dovrebbe tenere in considerazione l'aumentato rischio di infezioni da temporanea riduzione dell'immunocompetenza (16), tanto che per i pazienti con recidiva e concomitante infezione da COVID-19 è stato proposto l'utilizzo della plasmaferesi (15).

Anche nella MG gli effetti immunosoppressivi delle terapie farmacologiche hanno mostrato di giocare un ruolo importante nell'aumentare la suscettibilità al SARS-CoV-2 (17). A ciò si aggiunge, poi, in questa patologia, una maggiore predisposizione allo sviluppo di una sindrome da distress respiratorio acuto legata alla debolezza della muscolatura ventilatoria (17). In un'ampia coorte di pazienti miastenici è stato rilevato un decorso dell'infezione da COVID-19 particolarmente severo, con la necessità di cure intensive nell'87% dei casi, il ricorso alla ventilazione meccanica nel 73%, e l'exitus nel 30% (18). Tra i possibili determinanti dell'insufficienza respiratoria è stato incluso poi lo squilibrio tra le popolazioni di linfociti Treg e Th17, che





sarebbe responsabile di un'eccessiva risposta autoimmune e infiammatoria (17).

Un'ulteriore categoria di pazienti neurologici cronici la cui gestione terapeutica è divenuta complessa durante la pandemia è quella dei soggetti neuro-oncologici, a causa del potenziale immunosoppressivo di chemioterapici quali la temozolomide nei pazienti con glioblastoma privi di metilazione del promotore di MGMT, a rischio di linfopenia (19). Anche per questa patologia è raccomandato un attento bilancio dei rischi e benefici (FIGURA 1 a pagina 27).

⊙ L'IMPATTO DEL COVID-19 SULL'ANDAMENTO DELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE CRONICHE

La pandemia ha avuto notevoli ripercussioni sullo stato psico-fisico dei pazienti neurologici (FIGURA 2), e in particolare di quelli con MA e MP, anche attraverso meccanismi "indiretti", primi fra tutti la condizione di quarantena, con il confinamento fisico e la deprivazione sociale in essa implicati, e la discontinuità nell'assistenza e nel supporto legata alla riduzione o sospensione delle attività dei principali servizi sanitari e sociali.

In una survey telefonica condotta durante il primo lockdown dall'Associazione per le demenze affiliata alla Società Italiana di Neurologia (SINdem), un peggioramento clinico è stato riferito dai caregiver di soggetti con demenza in circa i due terzi dei casi per le manifestazioni affettivo-comportamentali, nella metà dei casi per le funzioni cognitive, in un terzo dei casi per gli aspetti motori (20,21). Risultati simili sono stati ottenuti anche per la MP, nella quale durante la quarantena si è osservato un peggioramento dei sintomi sia motori che non motori (l'umore e il disturbo da controllo degli impulsi, per esempio) (22). Proprio i pazienti parkinsoniani sembrano aver risentito in maniera particolarmente pesante della discontinuità nell'assistenza. Le difficoltà di accesso agli ambulatori, alle

unità di diagnostica, ai centri di riabilitazione e ai servizi di supporto sociale hanno creato uno stato di estremo disagio. che si è trasformato in un'emergenza per i soggetti affetti da MP che necessitano di controlli specialistici freguenti, soprattutto per aggiustamenti della terapia farmacologica. Durante il primo picco pandemico si è registrato, per esempio, un calo significativo di trattamenti multimodali (infusione intestinale di levodopa, infusione subcutanea continua di apomorfina, stimolazione cerebrale profonda) (23), e i pazienti portatori di device per la stimolazione profonda hanno espresso grande preoccupazione specificatamente per la gestione degli stimolatori e relativa batteria, e per la possibile comparsa di complicanze quali la malignant deep brain stimulation withdrawal syndrome o crisi distoniche acute. Inoltre, rispetto all'impatto del COVID-19 sul decorso della MP è stato ipotizzato anche un meccanismo più squisitamente biologico. L'attivazione immunitaria che il Coronavirus provoca a livello delle vie olfattive sembra innescare il misfolding dell'α-sinucleina, e di conseguenza promuovere lo sviluppo e/o la progressione del processo neurodegenerativo. A supporto di tale ipotesi sono stati pubblicati alcuni casi di parkinsonismo de novo esordito entro pochi giorni dall'infezione da COVID-19, interpretati come slatentizzazione di un preesistente Parkinson subclinico (24).

Un'altra condizione neurologica cronica, l'epilessia, ha subito le conseguenze della riduzione dei servizi assistenziali durante la pandemia. Mentre non vi sono evidenze a supporto di una maggiore incidenza di crisi epilettiche sintomatiche dovute al Coronavirus (25), un incremento nella frequenza delle crisi è stato registrato nell'8-30% dei pazienti con epilessia cronica, indipendentemente dal fatto che fossero stati o meno contagiati dal virus (26). Tra i principali fattori contribuenti vi è stata una minore adesione al trattamento anticonvulsivante proprio per difficoltà nell'accesso ai controlli neurologici periodici e nel reperimento delle scorte di medicinali, in particolare per la popolazione pediatrica (27).

SYNOPSIS NEUROCOVID - CRONICITÀ NEUROLOGICHE

⊙ IL VACCINO ANTI-COVID NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE CRONICHE

Nonostante la mancanza di dati sperimentali sulla sicurezza ed efficacia dei vaccini anti-COVID nei pazienti con patologie neurologiche croniche, la loro somministrazione è generalmente raccomandata anche in questa tipologia di soggetti.

I rischi e i benefici della vaccinazione non sarebbero differenti da quelli della popolazione generale, in pazienti affetti da MA o MP, mentre il rischio di infezione è elevato e le sue conseguenze, come esposto precedentemente, possono essere particolarmente drammatiche. Nei parkinsoniani, inoltre, non è stato riportato alcun cambiamento nella sintomatologia extrapiramidale o nelle risposte alle terapie neurologiche dopo la vaccinazione, permettendo

dunque di escludere un'interazione tra la risposta immune indotta dal vaccino e il processo neurodegenerativo o i suoi trattamenti (28). Maggiore preoccupazione per possibili effetti negativi del vaccino è stata invece manifestata per i pazienti con patologie neuroinfiammatorie e neuroimmuni quali, per esempio, la SM o le neuropatie croniche. Anche in quest'ultima patologia, però, i benefici della vaccinazione sono stati considerati superiori al rischio di un'azione trigger della risposta immune post-vaccinale sui processi infiammatori (o al rischio dell'insorgenza di una poliradicolonevrite acuta) (29). In quanto alla SM, nei pazienti in trattamento immunomodulante o immunosoppressivo (soprattutto con farmaci interferenti con l'attività dei linfociti B e la produzione anticorpale) le maggiori incertezze sono state in realtà rispetto a un'eventuale risposta inadeguata al vaccino, ma non rispetto alla sua sicurezza (30).

Bibliografia

- 1. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, Situmeang RF V, Kurniawan A. *Dementia and outcomes from coronavirus disease* 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr 2021; 93. doi:10.1016/j. archger.2020.104299.
- 2. Schlachetzki F, Wilfling S, Hubert ND et al. Decline and Recurrence of Stroke Consultations during the COVID-19 Pandemic Lockdown Parallels Population Activity Levels. Cerebrovasc Dis. 2021; 50(3): 317-325; doi:10.1159/000514154.
- 3. Gil R, Arroyo-Anlló EM. *Alzheimer's Disease and Face Masks in Times of COVID-19*. J Alzheimer's Dis. 2021; 79(1): 9-14; doi:10.3233/JAD-201233.
- 4. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. *Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease*. Mol Neurobiol. 2021; 58(3): 1017-1023; doi:10.1007/s12035-020-02177-w.
- 5. Artusi CA, Romagnolo A, Ledda C et al. COVID-19 and Parkinson's Disease: What Do We Know so Far? J Parkinsons Dis. 2021; 11(2): 445-454; doi:10.3233/JPD-202463.
- 6. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. J Parkinsons Dis. 2021; 11(2): 431-444; doi:10.3233/jpd-202320.
- 7. Zhang Q, Schultz JL, Aldridge GM, Simmering JE, Narayanan NS. *Coronavirus Disease 2019 Case Fatality and Parkinson's Disease*. Mov Disord. 2020; 35(11): 1914-1915; doi:10.1002/mds.28325.
- 8. Cortes-Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? Neurol Neurochir Pol. 2020; 54(3): 284-285; doi:10.5603/PJNNS.a2020.0041.
- 9. Cortés-Borra A, Aranda-Abreu GE. *Amantadine in the prevention of clinical symptoms caused by SARS-CoV-2*. Pharmacol Reports. 2021; 73(3): 962-965; doi:10.1007/s43440-021-00231-5.
- 10. Fink K, Nitsche A, Neumann M, Grossegesse M, Eisele KH, Danysz W. *Amantadine Inhibits SARS-CoV-2 In Vitro*. Viruses. 2021; 13(4); doi:10.3390/v13040539.
- 11. Dalla Costa G, Leocani L, Montalban X et al. *Real-time assessment of COVID-19 prevalence among multiple scle-rosis patients: a multicenter European study.* Neurol Sci. 2020; 41(7): 1647-1650; doi:10.1007/s10072-020-04519-x.
- 12. Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. *COVID-19 and MS disease-modifying therapies*. Neurol Neuroimmunol neuroinflammation. 2020; 7(4); doi:10.1212/NXI.0000000000000761.
- 13. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. J Neurol. 2020; 267(5): 1567-1569; doi:10.1007/s00415-020-09822-3.
- 14. Boziki MK, Mentis AFA, Shumilina M, Makshakov G, Evdoshenko E, Grigoriadis N. *COVID-19 immunopathology* and the central nervous system: Implication for multiple sclerosis and other autoimmune diseases with associated demyelination. Brain Sci. 2020; 10(6); doi:10.3390/brainsci10060345.
- 15. Diaz de la Fe A, Peláez Suárez AA, Fuentes Campos M et al. SARS-CoV-2 Infection and Risk Management in Multiple Sclerosis. Diseases. 2021; 9(2): 32. doi:10.3390/diseases9020032.



- 16. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. *Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic*. Neurology. 2020; 94(22): 949-952; doi:10.1212/WNL.0000000000000507.
- 17. Galassi G, Marchioni A. *Myasthenia gravis at the crossroad of COVID-19: focus on immunological and respiratory interplay.* Acta Neurol Belg. 2021; 121(3): 633-642; doi:10.1007/s13760-021-01612-6.
- 18. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP et al. *Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes*. Front Neurol. 2020; 11; doi:10.3389/fneur.2020.01053.
- 19. Weller M, Preusser M. How we treat patients with brain tumour during the COVID-19 pandemic. ESMO Open. 2020; 4; doi:10.1136/esmoopen-2020-000789.
- 20. Cagnin A, Di Lorenzo R, Marra C et al. *Behavioral and psychological effects of coronavirus disease-19 quarantine in patients with dementia*. Front Psychiatry. 2020; 11: 1-15; doi:10.3389/fpsyt.2020.578015.
- 21. Rainero I, Bruni AC, Marra C, et al. *The Impact of COVID-19 Quarantine on Patients With Dementia and Family Caregivers: A Nation-Wide Survey*. Front Aging Neurosci. 2021; 12; doi:10.3389/fnagi.2020.625781.
- 22. Helmich RC, Bloem BR. *The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities*. J Parkinsons Dis. 2020; 10(2): 351-354. doi:10.3233/JPD-202038.
- 23. Richter D, Scherbaum R, Bartig D, Gold R, Krogias C, Tönges L. *Analysis of nationwide multimodal complex tre*atment and drug pump therapy in Parkinson's disease in times of COVID-19 pandemic in Germany. Parkinsonism Relat Disord. 2021; 85: 109-113; doi:10.1016/j.parkreldis.2021.03.006.
- 24. Makhoul K, Jankovic J. Parkinson's disease after COVID-19. J Neurol Sci. 2021; 422; doi:10.1016/j.jns.2021.117331.
- 25. Lu L, Xiong W, Liu D et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. Epilepsia. 2020; 61(6): e49-e53; doi:10.1111/epi.16524.
- 26. Lallana S, Fonseca E, Restrepo JL et al. *Medium-term effects of COVID-19 pandemic on epilepsy: A follow-up study.* Acta Neurol Scand. 2021; 144(1): 99-108; doi:10.1111/ane.13439.
- 27. Wirrell EC, Grinspan ZM, Knupp KG et al. Care Delivery for Children With Epilepsy During the COVID-19 Pandemic: An International Survey of Clinicians. J Child Neurol. 2020; 35(13): 924-933; doi:10.1177/0883073820940189.
- 28. Bloem BR, Trenkwalder C, Sanchez-Ferro A et al. Covid-19 vaccination for persons with Parkinson's disease: Light at the end of the tunnel? J Parkinsons Dis. 2021; 11(1): 3-8; doi:10.3233/JPD-212573.
- 29. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. Brain. 2021; 144(2):357-360; doi:10.1093/brain/awaa444.
- 30. Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frénay C. *Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs*. Curr Opin Neurol. 2021; 34(3): 322-328; doi:10.1097/WCO.0000000000000929



ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!



MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP

n. 94697885 intestato a: M e P Edizioni srl via Dezza, 45 20144 Milano

BONIFICO BANCARIO

Beneficiario: M e P Edizioni

IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440

Specificare nella causale l'indirizzo

a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO

Collegandosi al sito

https://mep-edizioni.it/abbonamenti/



IN BREVE

 Sulla base dei dati attualmente disponibili, la presenza di una patologia neurologica non costituisce un ostacolo alla somministrazione dei vaccini, tranne in casi rari.
 In seguito alla profilassi vaccinale anti-COVID non sono stati osservati un aumento del rischio neurologico e nemmeno un peggioramento della patologia neurologica pregressa. Per quanto riguarda gli effetti dei vaccini nei pazienti in trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori, le informazioni disponibili non sono molte, ma si suggerisce di evitare la contemporanea somministrazione del vaccino con la terapia di fondo

L'AUTORE

Ettore Beghi

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS, Milano

SYNOPSIS NEUROCOVID

Vaccini anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da patologie neurologiche

Le principali raccomandazioni

a recente epidemia causata dal virus SARS-CoV-2 ha rappresentato (e rappresenta tuttora) un importante problema di salute pubblica per il rilevante numero di contagi e di relativi decessi a livello planetario (1). I soggetti anziani, fragili e con comorbilità sono particolarmente vulnerabili agli effetti di COVID-19, la malattia provocata da SARS-CoV-2. I pazienti con malattie neurologiche croniche appartengono, per definizione, al gruppo dei soggetti a maggior rischio di contrarre il COVID-19 nelle sue forme più gravi, per l'elevata mortalità e la presenza di seguele nei sopravvissuti (2). Queste considerazioni offrono il razionale per la somministrazione dei vaccini attualmente disponibili. Questo articolo tratta le informazioni disponibili sugli eventi avversi riscontrati nei soggetti vaccinati e illustra quanto è finora noto nei pazienti con le principali malattie neurologiche croniche per offrire alcune raccomandazioni sulla somministrazione dei vaccini, ove disponibili.

EVENTI AVVERSI DOCUMENTATI DAGLI ATTUALI SISTEMI DI SORVEGLIANZA DEI VACCINI CONTRO IL COVID-19

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha in atto un sistema di farmacovigilanza che è operativo fin dall'inizio della campagna vaccinale e che produce rapporti trimestrali sugli eventi avversi dei vaccini, l'ultimo pubblicato nel settembre 2021 (3). In questo rapporto sono state inserite 120 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata. Le segnalazioni riguardano soprattutto Comirnaty (Pfizer), il più utilizzato, e in minor misura Vaxzevria (AstraZeneca) e Spikevax (Moderna), mentre il vaccino Janssen risulta il meno utilizzato. L'andamento delle segnalazioni e i relativi tassi sono sostanzialmente stabili nel tempo, con una lieve flessione attesa nel periodo estivo. La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono stati classificati come non gravi (85,4%) e completamente risolti, e solo in minor misura come gravi (14,4%), con esito in risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi. Nel periodo in esame, il 46% del totale delle dosi somministrate è stato utilizzato per completare il ciclo vaccinale (seconde dosi), prevalentemente con il vaccino Pfizer. Il 48,2% degli eventi avversi è stato segnalato il giorno della somministrazione del vaccino, il 28,1% entro 24 ore, l'11,8% entro una settimana, e l'8,3% dopo una settimana. Il nesso di causalità secondo l'algoritmo dell'OMS è stato dichiarato nel 73% delle segnalazioni di eventi avversi gravi, ed è risultato correlabile alla vaccinazione nel 40,3% dei casi, indeterminato nel 36% e non correlabile nel 20,5%. Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati erano

TABELLA 1. Vaccini contro il virus SARS-CoV-2 e decorso delle principali malattie neurologiche croniche

MALATTIA	DATI DISPONIBILI	FONTE (REFERENZA)
Sclerosi multipla	Dati controversi su un peggioramento della malattia	McCharty et al., 2013 (12)
Malattia di Alzheimer e altre demenze	Benefici e rischi simili alla popolazione generale di età comparabile	Alzheimer's Association, 2021 (13)
Malattia di Parkinson e Parkinsonismi	Benefici e rischi simili alla popolazione generale di età comparabile	Bloem et al., 2021 (14)
Ictus cerebrale	Elevato rischio di ictus emorragico Gli ictus cerebrali nei vaccinati occorrono in presenza di fattori di rischio vascolari	Klein et al., 2021 (15) Koh et al., 2021 (16) Patone et al., 2021 (17)
Epilessia	Non peggioramenti di crisi epilettiche ed epilessia	Epilepsy Foudation, 2021 (18)
Sindrome di Guillain-Barré	Elevato rischio	Patone et al., 2021 (17)
Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante	Elevato rischio?	Pritchard et al., 2002 (11)
Paralisi di Bell	Elevato rischio	Patone et al., 2021 (17)

febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, reazione locale o dolore in sede di iniezione, brividi e nausea. Il tasso di segnalazione della vaccinazione eterologa (cioè effettuata con due diversi vaccini) è di 40 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, la maggior parte non grave e con esito in risoluzione completa o miglioramento. La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non era diversa fra i tre principali vaccini utilizzati. Il tasso di segnalazione nella fascia di età tra i 12 e i 19 anni era di 24 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate. La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non era diversa da quella osservata per tutte le altre classi di età. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate rientrano nelle patologie generali e riguardano condizioni relative alla sede di somministrazione, soprattutto reazioni nel sito di inoculazione, febbre e stanchezza/astenia, seguite dalle patologie del sistema nervoso.

Il rapporto non distingue tra i soggetti vaccinati, soggetti con e senza patologie (neurologiche) preesistenti.

⊙ VACCINI CONTRO IL COVID-19 E MALATTIE DEMIELINIZZANTI

I pazienti con malattie neurologiche pongono importanti interrogativi soprattutto se presentano patologie immunomediate e/o trattamenti attivi sul sistema immunitario. La malattia di base potrebbe aggravarsi per opera del vaccino oppure l'efficacia del vaccino potrebbe essere ridotta per una interferenza con le immunoterapie.

Premesso che poco o nulla si sa sulla efficacia e tollerabilità dei vaccini contro il COVID-19 nei pazienti con malattie neurologiche e/o in trattamento immunomodulante, le uniche informazioni disponibili provengono da studi precedenti sugli effetti dei vaccini contro altri virus. La sclerosi multipla e la poliradicoloneuropatia acuta demielinizzante (sindrome di Guillain-Barré) sono le malattie neurologiche nelle quali si è potuto meglio verificare l'impatto dei vaccini. Anche se sono state occasionalmente segnalate ricadute della sclerosi multipla dopo un vaccino, il dato non ha trovato conferma nella maggior parte degli studi (4-7). Queste osservazioni hanno negato un'associazione tra ricorrenza o insorgenza della malattia e l'esposizione a vaccini di ogni tipo. Inoltre, uno studio recente delle complicazioni del vaccino Pfizer ha escluso una associazione dello stesso con la riattivazione della sclerosi multipla (8).

Un guadro diverso è stato osservato nei pazienti con sindrome di Guillain-Barré o con polineuropatia infiammatoria cronica recidivante. Un significativo incremento dell'incidenza della sindrome di Guillain-Barré è stato osservato negli Stati Uniti a seguito della somministrazione dello "swine flu vaccine" nel corso della campagna anti-influenzale del 1976 (9). La patologia è stata attribuita a una insoddisfacente inattivazione del virus influenzale con consequente attacco ai nervi periferici. Più recentemente, nel corso della pandemia influenzale del 2009, l'osservazione di un possibile legame tra vaccino contro il virus H1N1 e sindrome di Guillain-Barré, ha indotto l'Istituto Superiore di Sanità a intraprendere uno studio caso-controllo che ha confermato un rischio doppio di malattia tra i soggetti vaccinati (10). Tale rischio si è tradotto però in un modesto incremento (da 2 a 5 casi per 100.000) del tasso di incidenza annuale della malattia. Pertanto il rapporto rischi/ benefici del vaccino anti-influenzale permane inalterato. Un altro studio ha osservato il peggioramento dei sintomi di polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante in soggetti vaccinati contro il tetano (11). Il dato non trova però ulteriori riscontri in letteratura.

VACCINAZIONE E ALTRE MALATTIE NEUROLOGICHE

Il peggioramento di malattie neurologiche preesistenti è stato segnalato in letteratura sotto forma di case report. In questi casi, però, non è possibile escludere del tutto una associazione casuale tra la patologia segnalata e l'esposizione al vaccino. Su gueste basi, per nessuna delle malattie neurologiche croniche si può confermare una variazione di decorso a seguito della vaccinazione. La TABELLA 1 a pagina 33 illustra le principali informazioni disponibili sugli effetti dei vaccini contro il COVID-19 sul decorso delle più comuni malattie neurologiche (11-17). Dalla tabella si evince che solo per alcune malattie infiammatorie acute e croniche del sistema nervoso periferico si può ipotizzare una associazione tra esposizione al vaccino e insorgenza o peggioramento di un quadro clinico preesistente. I dati della tabella trovano conferma in uno studio scozzese effettuato su una serie di casi autocontrollati (self-controlled case series) (17). Lo studio riguardava i ricoveri ospedalieri per alcune malattie neurologiche nei 28 giorni successivi alla somministrazione della prima dose dei vaccini Pfizer e AstraZeneca o dopo riscontro di un test sierologico positivo per il virus SARS-CoV-2. Gli autori hanno esaminato le sequenti patologie neurologiche: sindrome di Guillain-Barré, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, encefaliti/meningiti/mieliti, paralisi di Bell, miastenia grave/sindrome miastenica, ictus emorragico, ed emorragia subaracnoidea. È stato osservato un maggior rischio di sindrome di Guillain-Barré e di paralisi di Bell con picco a 15-21 giorni dalla vaccinazione con AstraZeneca e un maggior rischio di ictus emorragico con picco a 15-21 giorni dalla vaccinazione con Pfizer. I rischi erano però molto minori di quelli calcolati nei soggetti con positività dei test sierologici nei 28 giorni precedenti il ricovero.

L'indagine conferma i risultati di altri studi di farmacovigilanza (19,20) che hanno documentato un eccesso di disturbi infiammatori a carico del sistema nervoso, ma rischi significativamente inferiori a quelli osservati a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2.

● RACCOMANDAZIONI SULL'ASSUNZIONE DEL VACCINO NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO IMMUNOTERAPEUTICO

Al momento sono scarse le informazioni disponibili sugli effetti del vaccino in soggetti trattati con farmaci immunosoppressori o immunomodulanti.

Un recente studio di videosorveglianza del vaccino Pfizer ha dimostrato che due dosi di vaccino riducono l'infezione da SARS-CoV-2 del 70% nei soggetti immunosoppressi rispetto al 90% in coloro che non sono immunosoppressi (21).

I pazienti con cronicità
neurologiche pongono importanti
interrogativi soprattutto
se presentano patologie
immunomediate e/o sono in
trattamento immunoterapico

L'American Academy of Neurology (AAN) ha effettuato una revisione critica della letteratura sulle complicanze neurologiche dei vaccini contro il COVID-19 (22) e riportato le raccomandazioni della National MS Society per i pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o immunomodulanti (4,23-25).

In generale, le terapie immunomodulanti hanno meno effetti sui vaccini delle terapie immunosoppressive. L'assunzione di interferoni nei soggetti con sclerosi multipla non comporta alterazione della risposta immunitaria (4,24). I risultati ottenuti con altri farmaci sono modesti o contrastanti (22). Fanno eccezione fingolimod e alemtuzumab che sembrano compromettere significativamente gli effetti di altri vaccini (12,26). Va tuttavia sottolineato che in quegli studi gli effetti dei vaccini sull'immunità cellulare non sono stati esaminati. Quanto ai farmaci immunosoppressori, metotrexate e azatioprina si associano a una minor efficacia dei vaccini (27,28). Su queste basi, l'AAN raccomanda di non vaccinare prima di 3-5 giorni dall'uso di steroidi ad alte dosi, prima di 4-12 settimane dall'uso di altre immunoterapie, e di completare il ciclo vaccinale da 2 a 4 settimane prima dell'inizio di guesti trattamenti (22).

O CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In conclusione, con rare eccezioni, la presenza di malattie neurologiche non rappresenta un ostacolo alla somministrazione degli attuali vaccini contro il COVID-19.

I vaccini non incrementano il rischio neurologico e non peggiorano il decorso di una malattia in atto; inoltre, se i casi osservati sono superiori all'atteso, il numero di osservazioni non è così elevato da pesare significativamente sul bilancio rischi-benefici della campagna vaccinale.

Poiché l'uso concomitante di farmaci immunosoppressiori e immunomodulanti può ridurre l'efficacia dei vaccini, la contemporanea somministrazione di entrambi i prodotti va evitata.

SYNOPSIS NEUROCOVID - FARMACOVIGILANZA

Bibliografia

- 1. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/COVID/2021/1 briefing Global 24.pdf.
- 2. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2021. PMID: 33172719.
- 3. https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19.
- 4. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ et al. *Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology. 2019; 93(13): 584-594.
- 5. Huttner A, Lascano AM, Roth S et al. Rabies vaccination and multiple sclerosis relapse: a retrospective cohort study. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021: 102906.
- 6. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. JAMA Neurol. 2014; 71(12): 1506-1513.
- 7. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol. 2017; 264(6): 1035-1050.
- 8. Achiron A, Dolev M, Menascu S et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have learnt by February 2021. Mult Scler J. 202127: 864-870.
- 9. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. *Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States*, 1976–1977. Am J Epidemiol. 1979; 110(2): 105–23.
- 10. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R et al; ITANG study group. *Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination*. Eur J Epidemiol. 2013; 28(5)433-44.
- 11. Pritchard J, Mukherjee R, Hughes R. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(3): 348-349.
- 12. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DAS, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. *Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis*. Neurology. 2013; 81(10): 872-876.
- 13. Alzheimer's Association. *COVID-19 vaccine: answers for dementia caregivers and people living with Alzheimer's*. Accessed April 22, 2021. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/coronavirus-covid-19-vaccine.
- 14. Bloem BR, Trenkwalder C, Sanchez-Ferro A et al. COVID-19 Vaccination for Persons with Parkinson's Disease: Light at the End of the Tunnel? J Parkinsons Dis .2021; 11(1): 3-8.
- 15. Klein NP, Lewis N, Goddard K et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021 Oct 12; 326(14): 1390-1399.
- 16. Koh JS, Hoe RHM, Yong MH et al. *Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines*. J Neurol Sci. 2021 Nov 15; 430: 120030.
- 17. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021. PMID: 34697502
- 18. Epilepsy Foundation. *COVID-19 (coronavirus) and seizures*. Accessed April 22, 2021. https://www.epilepsy.com/learn/covid-19-and-epilepsy/covid-19-coronavirus-and-seizures
- 19. Farrington C P, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation. Am. J. Epidemiol. 1996; 143:1165–1173.
- 20. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. BMJ 2016; 354, i4515.
- 21. Chodick G, Tene L, Rotem RS et al. *The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data.* Clin Infect Dis. 2021, May 17; ciab438.
- 22. Marsh EE, Kornberg M, Kessler K et al., on behalf of the Quality Committee of the American Academy of Neurology. COVID-19 and Vaccination in the Setting of Neurologic Disease An Emerging Issue in Neurology. Neurology 2021; 97: 720-728.
- 23. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C et al. *Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis:* the VELOCE study. Neurology 2020; 95(14): e1999-e2008.
- 24. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. *Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: a review.* Mult Scler Relat Disord. 2020 Oct; 45: 102439.
- 25. National Multiple Sclerosis Society. *Timing MS medications with COVID-19 mRNA vaccines*. Accessed April 22, 2021. https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-mRNA-Vaccines
- 26. Kappos L, Mehling M, Arroyo R et al. *Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis*. Neurology. 2015; 84(9): 872-879.
- 27. Gresham LM, Marzario B, Dutz J, Kirchhof MG. *An evidence-based guide to SARS-CoV-2 vaccination of patients on immunotherapies in dermatology*. J Am Acad Dermatol. 2021. Jun; 84(6): 1652-1666.
- 28. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti–tumor necrosis actor α, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res. 2014; 66(7): 1016-1026.

IN BREVE

Circa il 2% della popolazione dei Paesi occidentali è in terapia anticoagulante a lungo-termine per la profilassi e il trattamento degli eventi tromboembolici. Gli anticoagulanti orali diretti si sono dimostrati essere non inferiori al warfarin in termini di efficacia anticoagulante e hanno dimostrato un minor rischio

di sanguinamenti maggiori e lifethreatening rispetto agli antagonisti della vitamina K. Con l'introduzione in commercio dell'antidoto idarucizumab per dabigatran e andexanet alfa per apixaban e rivaroxaban, la gestione di tali sanguinamenti è più maneggevole per il medico e più vantaggiosa per il paziente emorragico



GLI AUTORI

Fiorella Paladino, Angela lannuzzi

UOSC PS/OBI, AORN Antonio Cardarelli, Napoli

Con il contributo non condizionante di



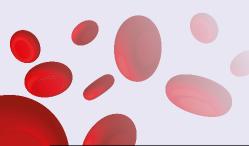
PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA

PRESCRIZIONE in SICUREZZA della TERAPIA con NAO

Nuove opportunità di intervento nei casi in cui sia necessaria un'inversione del trattamento anticoagulante

ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI E RISCHIO EMORRAGICO

La terapia anticoagulante è il caposaldo della profilassi e del trattamento delle complicanze tromboemboliche. Circa il 2% della popolazione dell'Europa Occidentale e degli Stati Uniti d'America assume un farmaco anticoagulante in prevenzione primaria (profilassi dell'ictus ischemico in pazienti affetti da fibrillazione atriale o profilassi del tromboembolismo venoso in soggetti a rischio) o in prevenzione secondaria (trattamento di trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare).



Per oltre cinque decadi, la terapia anticoagulante è stata rappresentata dal warfarin e dai derivati cumarinici, che, inibendo la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina k-dipendenti, impediscono l'attivazione della cascata procoagulante. La profilassi con gli antagonisti della vitamina K contro l'ictus ischemico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale riduce questo rischio del 64% [1], con un rischio di complicanza di sanguinamenti maggiori dell'1,2-1,5% all'anno nell'ambito dei trials clinici, ma che raggiunge anche il 6,5% nella pratica clinica corrente [2].

Nel 2008 è stato commercializzato in Europa il primo inibitore diretto della trombina, il dabigatran, e a distanza di pochi anni sono stati introdotti in commercio gli inibitori del fattore X attivato, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. A differenza degli antagonisti della vitamina K, gli anticoagulanti diretti (DOAC) hanno un inizio di azione rapido, una emivita plasmatica breve, poche interazioni tra farmaci e

nessuna necessità del monitoraggio della coagulazione per l'adeguamento della posologia (TABELLA 1).

Una metanalisi pubblicata su Lancet nel 2013 compara i quattro DOAC con il warfarin nella prevenzione dell'ictus ischemico in pazienti affetti da fibrillazione atriale e nell'incidenza di sanguinamenti maggiori. Lo studio includeva i 71.683 partecipanti arruolati nei trials RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48; 42.411 erano in trattamento con un DOAC, 29.272 erano in trattamento con warfarin. Gli outcomes principali erano rappresentati da ictus ed eventi embolici sistemici, ictus emorragico, mortalità per ogni causa, infarto del miocardio, sanguinamenti maggiori, emorragia intracranica e sanguinamenti gastrointestinali. I DOAC riducevano il rischio di ictus o di embolismo sistemico del 19% rispetto a warfarin (RR 0,81, 95% CI 0,73-0,91; p<0,0001), con una riduzione del rischio di ictus emorragico

la NEUROLOGIA italiana

NUMERO 4 · 2021

TABELLA 1 Caratteristiche dei DOAC

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Picco plasmatico (h)	1-2	2-4	1-3	1-2
Emivita (h)	12-17	5-9	8-15	10-14
Eliminazione renale (%)	80-85	35	25-30	35-50
Assunzione con cibo	Indifferente	Assunto con cibo	Indifferente	Indifferente
Interazione citocromi	No	Sì	Sì	Modesta
Interazione P-gp	Sì	Sì	Sì	Sì
Dose (mg)	150 bid	20	5 bid	60
Dose ridotta	110 bid se: • Età >80 anni • GFR 30-50 ml/min • HAS-BLED >3	15 se: • GFR 15-50 ml/min • HAS-BLED> 3	2,5 bid se due tra: • Età >80 anni • Peso <60 Kg • Creatinina >1,5	30 se: • GFR 15-50 ml/min • Peso <60 Kg
Controindicazioni	• Epatopatia CHILD- PUGH B e C • GFR <30 ml/min	• Epatopatia CHILD- PUGH B e C • GFR <15 ml/min	• Epatopatia CHILD- PUGH B e C • GFR <15 ml/min	• Epatopatia CHILD- PUGH B e C • GFR <15 ml/min

statisticamente significativa (RR 0,49, CI 0,38–0,64; p <0,0001). Vi era, inoltre, una riduzione del rischio di emorragia intracranica (RR 0,48, CI 0,39–0,59; p <0,0001), nonostante l'aumento dei sanguinamenti gastrointestinali (RR 1,25, CI 1,01–1,55; p =0,04) [3].

Una metanalisi pubblicata nel 2019 ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei DOAC rispetto a warfarin su circa 30.000 pazienti di età >75 anni affetti da fibrillazione atriale non valvolare. Il rischio di ictus ischemico e di embolismo sistemico era significativamente ridotto. a fronte di un tasso di emorragie totali simile nei DOAC rispetto a warfarin, ma con un rischio di emorragie intracraniche significativamente inferiore per i DOAC (HR 0,48, 95% CI 0,34-0,67, p <0,01). In particolare, da questa metanalisi apixaban si è dimostrato essere l'unico anticoagulante orale che riduceva gli outcomes di embolismo sistemico, sanguinamenti maggiori ed emorragie intracraniche (del 29%, 36% e 66% rispettivamente) [4]. Una revisione Cochrane, infine, ha dimostrato che anche nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica G3 (eGFR 15-60 ml/min) i DOAC sono efficaci nel ridurre il rischio di ictus ischemico con un minor rischio di sanguinamenti intracranici rispetto a warfarin [5].

SANGUINAMENTI MAGGIORI E LIFE-THREATENING

Definire la gravità dei sanguinamenti nei pazienti trattati con DOAC è di crucia-le importanza per ottenere una buona emostasi ed evitare in tal modo il danno d'organo. Le emorragie vengono classicamente distinte in:

- Minori
- · Maggiori non life-threatening
- Life-threatening

I sanguinamenti maggiori o life-threatening vengono a loro volta distinti in:

- Sanguinamento potenzialmente fatale con instabilità emodinamica;
- Sanguinamento che causa una riduzione dei valori di emoglobina di almeno 2 g/dl o che richiede trasfusione di almeno due unità di emazie concentrate;
- Sanguinamento sintomatico in organo o area critica (compartimento intraoculare, intracranico, intraspinale, pericardico, intrarticolare, intramuscolare con sindrome compartimentale, retroperitoneale).

Il sanguinamento lieve di solito non richiede alcun provvedimento terapeutico d'urgenza, ma è consigliabile posticipare o sospendere l'assunzione di una dose di farmaco anticoagulante. Ne sono esempi l'epistassi, la gengivorragia, l'ematuria, l'ematochezia, il sanguinamento vaginale.

L'instabilità emodinamica è uno dei criteri che definiscono le emorragie maggiori e si basa sulla valutazione di parametri clinici prontamente reperibili in urgenza. Un aumento della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria spesso è il primo segno di instabilità, mentre solo successivamente saranno coinvolti i valori pressori, con una riduzione dapprima della pressione differenziale e in seguito della pressione arteriosa sistolica.

Eventi emorragici che causano la riduzione di almeno 2 grammi di emoglobina o che richiedono la trasfusione di più di 2 unità di emazie concentrate sono stati associati a un aumentato rischio di mortalità. I soggetti più a rischio sono quelli affetti da patologie cardiovascolari (cardiopatia ischemica cronica, scompenso cardiaco, vasculopatia periferica) (TABELLA 2 a pagina 38).

TABELLA 2 Caratteristiche delle emorragie

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Perdita di sangue stimata	< 15%	15-30%	31-40%	>40%
Frequenza cardiaca	Normale	Normale/aumentata	Aumentata	Aumentata
Pressione arteriosa	Normale	Normale	Normale/ridotta	Ridotta
Pressione differenziale	Normale	Ridotta	Ridotta	Ridotta
Frequenza respiratoria	Normale	Normale	Normale/aumentata	Aumentata
Diuresi	Conservata	Conservata	Ridotta	Ridotta
Glasgow Coma Scale	Normale	Normale	Ridotto	Ridotto
Deficit di basi	Fino a -2 mEq/l	Da -2 a -6 mEq/l	Da -6 a -10 mEq/l	-10 mEq/l e oltre

MANAGEMENT DEI SANGUINAMENTI MAGGIORI E LIFE- THREATENING

La gestione dei sanguinamenti maggiori o life-threatening in emergenza prevede innanzitutto la valutazione dei parametri vitali del paziente secondo lo schema ABCDE. Si verifica pertanto:

- La pervietà delle vie aeree (airway);
- La stabilità respiratoria monitorando la saturazione di ossigeno e la frequenza respiratoria (breathing);
- La stabilità emodinamica monitorando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa (circulation);
- La valutazione dei segni clinici di ipoperfusione periferica, rappresentati dalla marezzatura della cute e dal calcolo del capillary refilling time (tempo di riempimento capillare, valore normale inferiore a 2 secondi).

In emergenza risulta indispensabile l'esecuzione di un'emogasanalisi arteriosa, che dà importanti informazioni al letto del paziente in pochi secondi. È possibile così valutare la presenza di acidosi metabolica e l'eventuale squilibrio idroelettrolitico, il valore di emoglobina e di ematocrito e la misurazione dei lattati, che se risultano >2 mmol/l sono fortemente indicativi di ipoperfusione periferica. Ove possibile andrebbe eseguita una tromboelastometria (ROTEM) per effettuare una strategia di management del sanguinamento basata su parametri

coagulativi specifici e mirati.

Il paziente emorragico è per definizione altamente instabile e va pertanto attentamente monitorato, mettendo in atto strategie terapeutiche basate sulla "fluid resuscitation", con ipotensione permissiva. Il primo step nella gestione del paziente emorragico prevede la somministrazione di fluidi, preferibilmente Ringer Lattato o Soluzione Fisiologica 0,9% atti a mantenere una pressione arteriosa media >65mmHg e una diuresi >0,5 ml/ kg/ora, monitorando l'andamento della lattatemia. Le misure di supporto includono trasfusioni di emazie, secondo un protocollo restrittivo che si è dimostrato essere vantaggioso sulla sopravvivenza dei pazienti emorragici, in particolar modo dei pazienti con sanguinamento gastrointestinale.

Uno dei timori che assalivano il medico che doveva prescrivere un anticoagulante diretto era quello di non possedere un antidoto somministrabile in caso di necessità, a differenza del warfarin in cui l'utilizzo di fitomenadione associato o meno a trasfusione di plasma o infusione dei complessi protrombinici è supportato da numerose evidenze.

Il primo antidoto a essere stato commercializzato era rivolto verso dabigatran, inibitore diretto della trombina, ed è l'idarucizumab. Idarucizumab agisce antagonizzando in modo rapido ed efficace la quota di farmaco in circolo con un'affinità per dabigatran che è 350 volte l'affinità di dabigatran stesso verso la trombina [6].

Andexanet alfa

Andexanet alfa è il primo reversal agent approvato dall'FDA e più recentemente dall'AIFA per trattare sanguinamenti lifethreatening in pazienti in terapia con gli anticoagulanti rivolti contro il fattore X attivato, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Andexanet alfa è una proteina ricombinante con una struttura simile al fattore Xa endogeno e agisce legando il farmaco inibitore del fattore Xa.

Lo studio registrativo di andexanet alfa pubblicato sul New England Journal of Medicine nel febbraio 2019, l'ANNEXA-4, ha arruolato 352 soggetti con emorragia maggiore entro 18 ore dalla somministrazione di anticoaquianti inibitori del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, enoxaparina) [7]. L'età media della popolazione oggetto di studio era di 77 anni. L'80% dei pazienti era in trattamento anticoagulante per fibrillazione atriale. il 17% per tromboembolismo venoso. Il 36% era in terapia con rivaroxaban, il 55% con apixaban, il 6% con enoxaparina e il 3% con edoxaban. Il 64% dei pazienti presentava un sanguinamento intracranico, il 26% aveva un'emorragia gastrointestinale.

I criteri di esclusione dello studio erano i seguenti:

- Emorragia intracranica con Glasgow Coma Scale <7 o volume dell'ematoma >60 ml;
- 2. Sopravvivenza attesa <1 mese;
- 3. Evento trombotico nelle due settimane antecedenti l'arruolamento:
- 4. Intervento chirurgico programmato

TABELLA 3 Utilizzo di andexanet alfa nello studio ANNEXA-4

INIBITORE DEL FXa	BOLO ENDOVENOSO	INFUSIONE ENDOVENOSA
 Tutti i pazienti in terapia con apixaban Pazienti in terapia con rivaroxaban	400 mg a velocità	480 mg a velocità
(ultima assunzione > 7 ore)	di 30 mg/min	di 4 mg/min per 120 minuti
 Pazienti in terapia con enoxaparina, edoxaban,	800 mg a velocità	960 mg a velocità
rivaroxaban (ultima assunzione < 7 ore o non nota) Pazienti in terapia con anti-Xa non noto	di 30 mg/min	di 8 mg/min per 120 minuti

entro 12 ore dal trattamento con andexanet alfa:

 Utilizzo nei 7 giorni antecedenti l'arruolamento di: antagonisti della vitamina k, dabigatran, complesso protrombinico, fattore VIIa ricombinante, sangue o plasma.

Outomes di efficacia erano rappresentati da:

- 1. La riduzione dell'attività anti-Xa dopo il trattamento con andexanet;
- La percentuale di emostasi efficace
 ore dopo il termine dell'infusione del farmaco.

Per valutare la riduzione dell'attività anti-Xa, l'analisi è stata eseguita sui sottogruppi di trattamento: nei pazienti in terapia con apixaban la riduzione dell'attività dell'anti-Xa era del 92% (valore al baseline 149,7 ng/ml, valore dopo il bolo 11,1 ng/ml). Nei pazienti in terapia con rivaroxaban la riduzione era del 92% (valore al baseline 211,8 ng/ml, dopo il bolo 14,2 ng/ml). Nei pazienti in terapia con enoxaparina la riduzione si è dimostrata essere del 75% (valore al baseline di 0,48 U/ml, dopo il bolo 0,15 U/ml). In tutti i sottogruppi, a 4, 8 e 12 ore dal termine dell'infusione, l'attività anti-Xa è risalita, ma è comunque rimasta significativamente ridotta rispetto al baseline. L'efficacia emostatica è stata ottenuta nell'82% dei pazienti, definita come buona o eccellente, sulla base dei sequenti parametri:

- · Emorragie intracraniche:
 - emostasi eccellente se vi era un incremento del volume dell'emorragia
 <20% rispetto al baseline sia a 1 ora che a 12 ore dall'infusione;
 - emostasi buona se vi era un incremento del volume dell'emorragia

<35% a 12 ore dall'infusione.

- · Emorragie gastrointestinali:
 - emostasi eccellente se vi era una riduzione dei valori di ematocrito e di emoglobina a 12 ore dall'infusione
 <10% rispetto al baseline;
 - emostasi buona se vi era una riduzione dei valori di ematocrito e di emoglobina a 12 ore dall'infusione
 20% rispetto al baseline.

La riduzione dell'attività anti-Xa non è risultata predittiva dell'efficacia emostatica complessiva, ma è stata modestamente predittiva nel sottogruppo di pazienti con emorragia intracranica.

Gli outcomes di sicurezza valutati nel follow-up a 30 giorni sono stati:

- mortalità (49 dei pazienti arruolati, 35 per cause cardiovascolari, 12 per cause non cardiovascolari);
- 2) eventi trombotici (34 pazienti);
- 3) sviluppo di anticorpi contro andexanet o contro il fattore X o Xa (0%).

Andexanet alfa è stato somministrato con un bolo di 15-30 minuti, seguito da una infusione continua per 2 ore. Due dosaggi erano stati stabiliti nel protocollo iniziale:

- bolo di 400 mg, seguito da infusione di 480 mg (per tutti i pazienti in terapia con apixaban e per coloro in terapia con rivaroxaban con ultima dose >7 ore prima);
- bolo di 800 mg, seguito da infusione di 960 mg (per tutti i pazienti in terapia con enoxaparina, edoxaban e per coloro in terapia con rivaroxaban con ultima dose ≤ 7 ore prima) (TABELLA 3 e TABELLA 4 a pagina 40).

Una sottoanalisi dello studio ANNEXA-4 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa in pazienti affetti da emorragia intracranica sia spontanea che posttraumatica, dimostrando una riduzione significativa dell'attività dell'anti-Xa e una maggiore efficacia emostatica nel 79% dei pazienti con emorragia spontanea e nell'83% di quelli con emorragia posttraumatica. La mediana del volume dell'ematoma a 12 ore era sostanzialmente invariata rispetto al baseline sia nel gruppo con emorragia spontanea che in quello con emorragia post-traumatica [8].

Le evidenze che supportano l'utilizzo del complesso pro-trombinico (PCC) nei pazienti emorragici trattati con inibitori del Xa sono limitate. Il complesso protrombinico a 4 fattori (4F-PCC) è quello più studiato. Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2020 sul Journal of Thrombosis and Hemostasis su un piccolo campione di 29 pazienti affetti da emorragia intracranica, ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di emostasi nel gruppo andexanet alfa rispetto al gruppo 4F-PCC (88,9% vs 60%) e un miglior outcome clinico espresso secondo la Glasgow Outcome Scale (GOS) dei pazienti trattati con andexanet alfa rispetto al 4F-PCC (GOS >3 16,7% vs 9,1%) [9].

Un altro studio retrospettivo ha ugualmente dimostrato la maggior efficacia di andexanet alfa rispetto al 4F-PCC in pazienti affetti da sanguinamento intracranico con un minor rischio di mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati con andexanet [10].

NUMERO 4 · 2021

TABELLA 4 Somministrazione di andexanet alfa a seconda della dose e del tempo di assunzione nello studio ANNEXA-4

FARMACO ANTI-FXa	DOSE ANTI-FXa	ULTIMA ASSUNZIONE <7 ORE O NON NOTA	ULTIMA ASSUNZIONE >7 ORE
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Dosaggio basso	Dosaggio basso
Rivaroxaban	> 10 mg o non noto	Dosaggio alto	Dosaggio basso
Apixaban	≤ 5 mg	Dosaggio basso	Dosaggio basso
Apixaban	> 5 mg o non noto	Dosaggio alto	Dosaggio basso
Edoxaban	≤30 mg	Dosaggio basso	Dosaggio basso
Edoxaban	>30 mg o non noto	Dosaggio alto	Dosaggio basso
Enoxaparina	≤40 mg	Dosaggio basso	Dosaggio basso
Enoxaparina	> 40 mg o non noto	Dosaggio alto	Dosaggio basso

Dati real-world su 3.030 pazienti con emorragia maggiore, sia intracranica che gastrointestinale, dimostrano che la mortalità intraospedaliera dei soggetti trattati con andexanet alfa era del 4%, mentre raggiungeva il 10% nei pazienti trattati con il complesso protrombinico [11].

La selezione del paziente emorragico a cui somministrare andexanet alfa è di fondamentale importanza, in quanto è stato dimostrato che vi è un elevato rischio di eventi avversi correlati al farmaco e un aumento del rischio di mortalità in pazienti che non rispondono ai criteri di inclusione del trial ANNEXA-4, inficiando in tal modo i dati real-world di safety. Va inoltre ribadito che l'utilizzo di andexanet alfa non è indicato per pazienti che presentano emorragie minori, dove le locali misure di emostasi e la sospensione temporanea del farmaco anticoagulante in uso sono gli unici presidi terapeutici previsti dalle linee guida.

la NEUROLOGIA italiana

LA NOSTRA ESPERIENZA

In quanto DEA di Secondo Livello, Hub di riferimento per i pazienti politraumatizzati e per gli ictus ischemici ed emorragici e dotato di endoscopia digestiva H24, il volume dei pazienti con sanguinamenti maggiori e/o life- threatening afferenti al nostro Pronto Soccorso (PS) è elevato. A partire dal mese di febbraio 2021 presso il Centro antiveleni è disponibile andexanet alfa; abbiamo pertanto creato un Registro dei pazienti a cui somministriamo l'antidoto e con i dati provenienti da tale registo, a oggi, possiamo analizzare il nostro operato e familiarizzare maggiormente con un farmaco di recente immissione sul mercato farmaceutico.

Il primo paziente trattato è stato un maschio di anni 79 con emorragia cerebrale occipito-cerebellare in trattamento con apixaban 5 mg mattina e sera, ultima assunzione non nota. Le condizioni cliniche erano gravemente compromesse, il Glasgow Coma Scale era inferiore a 7. Abbiamo pertanto somministrato andexanet alfa 800 mg in bolo in 30 minuti e 960 mg in infusione continua in 120 minuti (dosaggio alto). A 8 ore dall'accesso in PS, veniva constatato l'exitus. La selezione del paziente a cui somministrare l'antidoto degli anti-Xa deve essere estremamente

accurata, attenendosi in modo preciso alle indicazioni riportate nello studio ANNE-XA-4, che non prevede la somministrazione a pazienti con stato di coscienza gravemente compromesso o con volumi di emorragia intracranica elevati (cut-off riportato nello studio >60 ml).

Il secondo paziente trattato era una donna di anni 75, GCS 15, affetta da emorragia cerebrale lobare in terapia con apixaban 5 mg x 2 per fibrillazione atriale permanente. ultima assunzione 9 ore prima dell'accesso in PS. La paziente è stata trattata con andexanet alfa 400 mg in bolo in 15 minuti e 480 mg in infusione in 120 minuti (dosaggio basso). Durante il ricovero la paziente presentava elevati valori pressori per cui veniva instaurata terapia antipertensiva, con target di pressione arteriosa sistolica compreso tra 140 e 120 mmHg. In questa paziente l'utilizzo di andexanet alfa secondo i sopra citati criteri di inclusione e lo stretto controllo pressorio atto a evitare il resanguinamento, hanno portato a un ottimo successo terapeutico.

Il terzo paziente trattato era un uomo di anni 87, GCS 14, con emorragia corticosottocorticale fronto-parietale destra, in trattamento con apixaban 2,5 mg x 2, assunto circa 3 ore prima dell'accesso in PS. Trattato con andexanet alfa a basso dosaggio, ha presentato a 6 ore dall'in-

gresso un improvviso deterioramento cognitivo con peggioramento dell'emorragia intracranica che ha richiesto intervento neurochirurgico. Durante il corso del ricovero ha poi sviluppato una sepsi *Escherichia coli*-relata con successivo exitus in 36ma giornata.

L'ultimo paziente è un soggetto maschio, di anni 70, giunto in PS in shock emorragico per sanguinamento attivo renale con emoretroperitoneo. Il paziente era in trattamento con apixaban 2,5 x 2, ultima assunzione non nota, veniva pertanto avviato trattamento con andexanet alfa a basso dosaggio. L'emoglobina in ingresso era 9,3 g/dl, dopo 60 minuti il valore all'emogasanalisi era di 6,3 g/dl, per cui venivano richieste 5 unità di emazie concentrate in emergenza. Il paziente veniva quindi trasportato direttamente in sala operatoria dove eseguiva intervento chirurgico maggiore. Si constatava l'exitus a 36 ore dall'accesso in PS.

La nostra esperienza dimostra che una

corretta valutazione del paziente, comprensiva di un'attenta anamnesi farmacologica, è indispensabile per la selezione di coloro a cui somministrare andexanet alfa, l'antidoto degli anticoagulanti anti-Xa che si dimostra efficace se adeguatamente utilizzato. Per quanto limitata, l'esperienza sembra confermare che il trattamento andrebbe riservato a pazienti con condizioni cliniche ben conservate (GCS >7) e volume dell'ematoma contenuto (<60 cc).

Bibliografia

- 1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med 2007 Jun 19:146(12):857-67.
- 2. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM et al. *Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation*. CMAJ 2013 Feb 5;185(2):E121-7.
- 3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.* The Lancet. Volume 383, Issue 9921, P955-962, March 15, 2014. 4. Malik AH, Yandrapalli S, Arono WS et al. *Meta-Analysis of Direct-*
- 4. Malik AH, Yandrapalli S, Arono WS et al. *Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients* >75 Years of Age. Am J Cardiol 2019; 123: 2051–2057.
- 5. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K et al. *Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease*. Cochrane Database Syst Rev 2017 Nov 6;11(11):CD011373
- 6. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al. *Idarucizumab for dabigatran reversal*. N Engl J Med 2015; 373: 511–20.
- 7. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full Study

- Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019 Apr 4; 380(14): 1326-1335.
- 8. Demchuk AM, Yue P, Zotova E et al. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. Stroke 2021 Jun; 52(6): 2096-2105.
- 9. Barra ME, Das AS, Hayes BD et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. J Thromb Haemost 2020 Jul; 18(7): 1637-1647.
- 10. Stevens VM, Trujillo TC, Kiser TH et al. Retrospective Comparison of Andexanet Alfa and 4-Factor Prothrombin Complex for Reversal of Factor Xa-Inhibitor Related Bleeding. Clin App Thromb Hemost 2021: 27: 1-9.
- 11. Coleman CI, Dobesh PP, Danese S et al. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including and exanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. Future Cardiol 2021 Jan; 17(1): 127-135.

news dalla letteratura

C. Cavestro, C. Panteghini, V. Tiranti et al.

Identificata una nuova mutazione intronica profonda

in PLA2G6 come causa di esordio precoce della

malattia di Parkinson di natura genetica: un case-report

Neurogenetics 2021; 22: 347-351

● La neurodegenerazione associata a PLA2G6 (PLAN) è un gruppo eterogeneo di rari disturbi neurodegenerativi autosomici recessivi causati da mutazioni nel gene PLA2G6, che alterano il metabolismo di fosfolipidi essenziali per il mantenimento dell'integrità della membrana cellulare.

Per la PLAN si identificano tre sottotipi: la distrofia neuroassonale infantile (INAD), distrofia neuroassonale atipica (ANAD) e malattia di Parkinson a esordio precoce autosomica recessiva PARK14 (EOPD). INAD e ANAD si manifestano tipicamente nell'infanzia e sono spesso associate ad atrofia corticale cerebellare e deposito di ferro nel cervello, una condizione nota come neurodegenerazione con accumulo cerebrale tipo II (NBIA2). Al contrario, l'insorgenza della EOPD è nella prima età adulta, tipicamente associata a distonia, rapido declino cognitivo, psicosi, disartria e segni del tratto piramidale. Tuttavia, sempre più spesso si segnalano fenotipi intermedi PLAN, senza una precisa correlazione genotipo-fenotipo. In generale, le mutazioni causali dei disordini genetici sono state identificate prevalentemente negli esoni e nei siti di giunzione dell'RNA donatore o accettore. Tuttavia, nonostante il seguenziamento NGS abbia rivoluzionato i test genetici, una percentuale considerevole di pazienti con una diagnosi clinica per una condizione recessiva ha solo una mutazione eterozigote, suggerendo la presenza di variazioni introniche profonde non rilevate.

In questo articolo, Chiara Cavestro e colleghi dell'Istituto Besta di Milano presentano il caso di una donna di 43 anni nata da genitori non consanguinei e senza storia familiare di malattie

neurologiche. I sintomi sono iniziati all'età di 32 anni con andatura atassica ed eloquio scandito e, dall'età di 36 anni, con sindrome parkinsoniana progressiva asimmetrica, con rigidità, ipocinesia, tremore a riposo e posturale prevalentemente a destra, e declino cognitivo. La risposta alla L-Dopa era scarsa. Successivamente ha sviluppato anomalie comportamentali, con irritabilità e aggressività occasionale, trattata con quetiapina. Ha progressivamente perso la capacità di camminare e ha sviluppato disfagia e acinesia grave. A 43 anni, l'esame ha rivelato un grave declino cognitivo, con deficit di memoria, nelle abilità linguistiche, frontali-esecutive e visuo-spaziali; saccadizzazione del pursuit, paralisi verticale dello squardo, ipomimia marcata, quasi assenza di discorso spontaneo. disfagia e bava; andatura gravemente ipocinetica; marcata rigidità assiale e degli arti, con segno della troclea e acinesia generalizzata; tremore a riposo oromandibolare e bilaterale degli arti superiori; aumento dei riflessi tendinei profondi e segno di Babinski bilaterale. Il seguenziamento delle regioni codificanti di PLA2G6 ha identificato solo una variante nonsense eterozigote, ma l'analisi dell'mRNA ha rivelato la presenza di una isoforma aberrante del trascritto dovuta a una nuova variante intronica profonda (c.2035-274G > A) che porta all'attivazione di uno pseudo-esone intronico. Questi risultati ampliano lo spettro genotipico della PLAN, mostrando l'importanza fondamentale di rilevare possibili varianti patogene nelle regioni introniche profonde in pazienti non diagnosticati.

A. Latorre, L. Rocchi, K.P. Bhatia et al.

Il tremore primario della scrittura potrebbe essere

considerato come forma di tremore distonico.

condividendo lo stesso meccanismo patofisiologico

Movement Disorders 2021; 36(7):1715-1720

 Il tremore primario della scrittura è una forma di tremore distonico, una variante del tremore essenziale? Oppure è un'entità separata? Per dirimere la questione, su cui si dibatte da decenni, Anna Latorre, dell'Università Sapienza di Roma, e colleghi di altri istituti hanno voluto verificare l'esistenza di una fisiopatologia comune tra i due disturbi reclutando 10 pazienti con sindrome da tremore distonico idiopatico, 7 con tremore primario della scrittura, 10 con tremore essenziale e 10 soggetti sani. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a condizionamento classico dell'ammiccamento, recupero dell'ammiccamento,

valutazione della stimolazione magnetica transcranica, oltre a potenziali motori evocati e inibizione intracorticale a breve e lungo intervallo al basale. Le misure di stimolazione magnetica transcranica sono state registrate anche dopo protocollo di plasticità associativa accoppiata.

Dalle prove, è emerso che il tremore primario di scrittura e la sindrome del tremore distonico avevano schemi di anomalie elettrofisiologiche simili tra loro, che consistono in un ridotto apprendimento del condizionamento classico dell'ammiccamento, in una ridotta inibizione del ciclo di recupero

dell'ammiccamento e in una mancanza di effetto di plasticità associativa accoppiata nell'inibizione intracorticale di lungo intervallo. Queste ultime due anomalie differiscono da quelle riscontrate nel tremore essenziale e nei soggetti sani.

Infine, è stata riscontrata anche un'inibizione intracorticale di breve intervallo leggermente ridotta e un effetto maggiore della plasticità associativa accoppiata nel tremore primario della scrittura e nella sindrome da tremore distonico, rispetto al tremore essenziale e ai soggetti sani, per quanto non significativi.

Secondo le conclusioni degli autori, dunque, rimane confermata l'ipotesi iniziale di una fisiopatologia comune tra distonia e tremore primario della scrittura, e quest'ultimo potrebbe essere considerato come una forma di tremore distonico.

M. De Tollis, M.S. De Simone, G.A. Carlesimo et al.

.

Valutazione della capacità

di memoria spaziale

e verbale in pazienti affetti

da declino cognitivo

lieve amnesico

Acta Neurologica Scandinavica 2021; 144(4):383-393

• Nei soggetti con declino cognitivo lieve (MCI) risulta spesso colpita precocemente la memoria di lavoro per il materiale verbale e visivo. Tuttavia, in pazienti con MCI sono stati scarsamente analizzati i compiti di valutazione delle capacità in questi specifici domini, compiti comunemente utilizzati per la valutazione clinica della memoria di lavoro. In questo studio, Massimo De Tollis e colleghi dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia e dell'Università Tor Vergata di Roma hanno valutato

se le prestazioni nei test di capacità verbale e visuo-spaziale, che si basano in misura diversa su componenti distinte del sistema di memoria di lavoro, fossero sensibili alla presenza di declino cognitivo lieve e, in particolare, di una condizione preclinica di malattia di Alzheimer. Allo scopo, sono stati coinvolti 99 pazienti con MCI amnesico, sottoposti a Digit Span Forward (DSF). Digit Span Backward (DSB) e test di Corsi (CS) al basale e seguiti per due anni. Complessivamente, 67 pazienti con MCI non sono peggiorati, mentre i restanti 32 pazienti hanno visto la loro condizione progredire fino a soddisfare i criteri per l'Alzheimer.

Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che le prestazioni al test DSF non differivano tra i gruppi; invece, le prestazioni ai test DSB e CS e gli indici di rapporto indicativi di un peggioramento della performance passando da DSF a DSB e da DSF a CS hanno discriminato in modo significativo tra un gruppo di controlli sani abbinati e il gruppo complessivo di pazienti con MCI. Infine, gli indici di rapporto hanno fornito una discriminazione significativa tra i soggetti che sarebbero progrediti verso l'Alzheimer e quelli che non sarebbero progrediti. In conclusione, i risultati sono coerenti con l'ipotesi che gli individui con MCI, in particolare quelli destinati alla progressione verso l'Alzheimer, hanno risorse esecutive centrali ridotte, anche se il ciclo fonologico ha ancora una funzionalità normale.

M.P. Sormani, I. Schiavetti, M. Salvetti et al; and the MuSC-19 Study Group

Sierologia SARS-CoV-2 dopo COVID-19

nella sclerosi multipla: uno studio di coorte internazionale

Multiple Sclerosis Journal 2021; doi: 10.1177/13524585211035318

 Durante la seconda ondata della pandemia di COVID-19, si sono resi disponibili i test sierologici che in breve tempo sono entrati nella routine clinica. Questo ha permesso di avviare il progetto MuSC-19, uno studio di coorte italiano aperto a partner internazionali che raccoglie dati su pazienti con sclerosi multipla (SM) colpiti da COVID-19. In questo articolo, Maria Pia Sormani dell'IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino di Genova e colleghi hanno valutato la sieroprevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 in base all'uso di terapia modificante la malattia (DMT) in un sottoinsieme di pazienti inclusi nel set di dati MuSC-19 sottoposti a test sierologico.

Gli autori hanno considerato in particolare l'associazione tra i risultati positivi del test sierologico e il tempo trascorso dall'inizio dell'infezione, l'età, il sesso, il punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS), le comorbilità e l'assunzione di DMT utilizzando un modello logistico multivariabile.

Complessivamente, sono stati raccolti i dati di 423 pazienti (345 dall'Italia, 61 dalla Turchia e 17 dal Brasile) con un test sierologico eseguito durante il follow-up. Dall'analisi statistica è emerso che 325 dei 423 pazienti esaminati (76,8%) sono risultati positivi al test sierologico. Nell'analisi multivariata, la terapia con anti-CD20 è risultata associata in modo significativo a una ridotta probabilità di sviluppare anticorpi dopo COVID-19 (odds ratio (OR) = 0,20, p = 0,002). Secondo le conclusioni dello studio, i pazienti con SM mantengono la capacità di sviluppare una risposta immunitaria umorale nei confronti del virus, anche se in misura minore se trattati con farmaci anti-CD20. Nel complesso, i risultati sono rassicuranti rispetto alla possibilità di ottenere un'immunizzazione sufficiente con la vaccinazione.

news dalla letteratura

Andrea Quattrone, R. Nisticò, Aldo Quattrone et al.

La valutazione del pattern elettrofisiologico del tremore

a riposo come strumento affidabile, accessibile e poco

costoso per la diagnosi differenziale dei disturbi tremorigeni

Movement Disorders 2021; doi: 10.1002/mds.28797. Online ahead of print

 Il tremore a riposo è tipico della malattia di Parkinson, ma può manifestarsi anche in altre forme, quali il tremore essenziale, il tremore distonico, il tremore indotto da farmaci. la sindrome ET-PD e le scansioni senza evidenza di deficit dopaminergico (SWED). Differenziare clinicamente questi disturbi tra loro è difficile e spesso richiede un esame mediante DaTscan (123I-loflupane) una procedura costosa, lunga e non ampiamente disponibile. Pertanto, c'è un urgente bisogno di nuovi biomarcatori affidabili e convenienti per rivelare il deficit dopaminergico striatale an-

che senza tale metodica. In questo studio, sono stati arruolati 205 pazienti consecutivi con tremore a riposo, al fine di valutare la capacità di diversi parametri elettrofisiologici del tremore (pattern, frequenza, ampiezza, durata del burst, coerenza) nel differenziare i pazienti positivi al DaTscan (DaT+) da quelli con DaTscan normale (DaT-). Dai dati sono emersi 123 soggetti con DaT+ e 82 pazienti con DaT-. Il pattern, alternato o sincrono, era la caratteristica più efficace nel distinguere i pazienti con integrità dei neuroni dopaminergici striatali da quelli con deficit: bilanciando semplicità e precisione, essa può

rappresentare la migliore opzione nella pratica clinica. Gli schemi del tremore e il DaTscan erano fortemente associati l'uno con altro, corroborando l'utilità del modello per la previsione del risultato del DaTscan (odds pattern DaT-/sincrono: 3,74; odds pattern DaT +/alternato: 9,45; odds ratio: 34,3; intervallo di confidenza, 14,9-86,1). Nella coorte, la grande maggioranza (104/115, 90,4%) dei pazienti con pattern alternato era DaT+, mentre 71/90 (78,9%) pazienti con pattern sincrono erano DaT-; 85 dei 104 (81,7%) pazienti con pattern alternato DaT+ avevano tremore parkinsoniano, mentre tutti i pazienti con pattern sincrono DaT- avevano tremori non parkinsoniani. Lo studio ha così dimostrato la stabilità del pattern di tremore nel breve e lungo periodo necessaria per utilizzare questo biomarcatore nella diagnosi: il suo uso per prevedere il risultato di DaTscan si può tradurre in vantaggi economici riducendo la necessità di costose procedure per la diagnosi corretta del tremore.



Un **SITO** semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una **NEWSLETTER** con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi





ISCRIVITI GRATIS ALLA NOSTRA NEWSLETTER

neurologiaitaliana.it/iscrizione-newsletter/

IN BREVE

La filosofia e le neuroscienze sono strettamente legate in un rapporto estremamente complesso (e affascinante), e forse non del tutto compreso. Un rapporto che trae le sue origini nel passato ed è in continua evoluzione, offrendo nuove prospettive di sviluppo che potrebbero avere interessanti ricadute pratiche.
Senza la pretesa di un trattato
esaustivo su un tema così ampio,
nelle pagine che seguono gli Autori
sintetizzano magistralmente le
tappe storiche che hanno posto
le basi nel rapporto tra filosofia e
neuroscienze delineandone
i punti salienti



Giorgio Sandrini¹ Heinrich Binder²

- Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia
- Neurological Center, Maria Theresien Schloessel, Otto Wagner Hospital, Vienna (Austria)

Neurofilosofia e neuroscienze cliniche

Storia e prospettive future - Parte I

chi non avesse seguito l'evoluzione del pensiero filosofico e delle neuroscienze a partire dalla metà del secolo scorso a oggi, e in particolare negli ultimi decenni, potrebbe apparire sorprendente che la World Federation of Neurorehabilitation (WFNR) abbia recentemente deciso di fondare uno Special Interest Group "Neurophilosophy" (www.wfnr.co.uk).

La neuroriabilitazione tra le varie neuroscienze cliniche è sicuramente, anche considerando le "ultra specializzazioni" che la caratterizzano per quanto riguarda sia le patologie trattate che le metodiche impiegate, una disciplina che, come poche altre, richiede un coordinamento e integrazione di competenze molto ampie. Si pensi, ad esempio, a quanto sia importante per la riabilitazione neuromotoria l'integrazione con gli aspetti cognitivi, e non è quindi sorprendente il suo interesse per la filosofia, da sempre portata alla multidisciplinarietà.

È evidente come il tema dei rapporti tra neuroscienze e filosofia sia straordinariamente ampio e complesso, e in questo articolo non potremo che affrontare in maniera sintetica alcuni dei punti più importanti che hanno contraddistinto lo sviluppo storico di questo rapporto, e accennare ad alcune delle prospettive di sviluppo futuro di maggiore interesse. Secondo uno stereotipo comune, la filosofia è spesso legata all'immagine di una disciplina astratta, lontana dalle problematiche pratiche della vita quotidiana e incapace di dialogare con le altre scienze. Questo "iato" tra teoria e realtà probabilmente è avvertito in maniera diversa nei vari paesi in rapporto al peso delle diverse tradizioni filosofiche. Quasi un secolo fa, Dewey (1) affidava anzi al filosofo il ruolo di "ufficiale di collegamento" tra le varie discipline, intuendo

ANTICIPAZIONI

La seconda parte di questa review sarà pubblicata sul numero 1/2022 de La Neurologia italiana. Di seguito un'anticipazione dei contenuti:

- Da Kant al neuroesistenzialismo e neurofenomenologia
- L'io come cervello e le neuroscienze cliniche
- Empatia e dolore tra filosofia e neuroscienze
- Cervello religioso e neuroteologia
- Neurocomputazionalismo tra macchina e cervello
- Conclusioni

come lo sviluppo di competenze sempre più specialistiche avrebbe comportato il rischio di quella che potremmo definire una sorta di "miopia culturale", ovvero di scienziati molto esperti in un campo, ma privi di una visione globale. Si è proposto recentemente, coniando il termine di "cultural neuroscience", di favorire un dialogo tra discipline neuroscientifiche le cui scoperte hanno un forte impatto su quella che noi chiamiamo cultura, portando un superamento della dicotomia tra biologia e cultura (2). Il rapporto cultura/cervello è particolarmente interessante in quanto al centro di alcune delle problematiche più complesse che riguardano il funzionamento del cervello nel suo interfacciamento con l'ambiente, interfacciamento che è fondamentale nel processo evolutivo (3). Intorno a questo tema ruotano alcune delle tematiche centrali nel campo delle neuroscienze, quali la plasticità neuronale, la neurogenetica, la modulazione "culturale" dell'attività cerebrale. Vi sono forti implicazioni cliniche, facilmente intuibili per quanto riguarda la plasticità post-lesionale, più complesse per quanto riguarda il ruolo dei fattori culturali (si pensi, ad esempio, alla modulazione e percezione del dolore nelle diverse popolazioni) (4). Sicuramente molto complessi appaiono i rapporti tra cultura e genetica.



L'epigenetica ha aperto degli scenari assolutamente impensabili solo alcuni decenni or sono. L'epigenomica sociale ha messo in evidenza come nei mammiferi (in particolare, nei primati non umani) i meccanismi epigenetici svolgano un ruolo molto importante nel controllo e nella modulazione dei comportamenti sociali, che rappresentano uno tra gli aspetti più "culturalizzati" negli animali (5).

Dal punto di vista filosofico, nell'uomo la possibilità che condizionamenti culturali potessero trasmettersi geneticamente era stata formulata da Richard Dawkins nella sua controversa teoria dei "memi" riassunta nel suo noto libro "Il gene egoista" (6).

Quanto gli studi sugli animali siano trasferibili all'uomo è difficile da dirsi a causa di quella che Dennet chiama "l'evoluzione dell'evoluzione culturale" che ruota intorno alla nascita del linguaggio (7). Resta il fatto che la trasferibilità transgenerazionale di modificazioni epigenetiche indotte dall'ambiente, pur dimostrata per certe situazioni (8), costituisce ancora un terreno in parte inesplorato, in particolare per le patologie neurologiche (9).

Varie correnti filosofiche, in particolare nell'ambito della cosiddetta "Embodied Cognition" (10) le cui rilevanti implicazioni nel campo della neuroriabilitazione sono state recentemente messe in evidenza (11), si sono strettamente interfacciate con le neuroscienze cliniche.

Numerosi studi hanno approfondito il contributo alla comprensione del funzionamento del cervello e alle cosiddette "teorie della mente", che può derivare dall'esplorazione di determinate patologie neurologiche e psichiatriche (12, 13), per quanto concerne gli stati di coscienza (14), i meccanismi decisionali (15, 16) e vari processi cognitivi (17-20). Del resto, la nascita delle neuroscienze cognitive è da molti collegata allo studio del caso di Cage, descritto a fine Ottocento, ovvero di un minatore che, a seguito di una lesione frontale riportata in un infortunio sul lavoro, aveva avuto un radicale mutamento del comportamento (21). L'impatto è stato simile a quello rappresentato nello stesso secolo dall'identificazione delle aree del linguaggio

da parte di Broca e Wernicke.

Il numero di studi, in particolare di fMRI, condotti sul cervello di pazienti affetti da patologie neurologiche e psichiatriche è enorme, e molti di essi hanno contribuito a meglio comprendere il funzionamento del "cervello normale", anche se dobbiamo ricordare che, come già sottolineato da Freud (22), la linea che separa la normalità dalla patologia è spesso sottile. Questo vale, ovviamente, per le funzioni cognitive in generale.

È interessante ricordare come già Sartre, oltre 80 anni fa, in un libro che per certi versi anticipa tematiche neurofenomenologiche, avesse trattato della percezione della realtà anche nelle sue manifestazioni parafisiologiche (visioni ipnagogiche) e patologiche (allucinosi in corso di sindrome peduncolare superiore) (23). La conoscenza dei meccanismi di percezione della realtà e di rapporto del "sé" con gli stimoli esterni, si pensi all'empatia (24), hanno costituito la base per la messa a punto di metodiche neuroriabilitative, come è il caso della realtà virtuale e dell'"action observation" per la riabilitazione neuromotoria e cognitiva (25-29). L'impiego dell'"illusione", della realtà virtuale, si è dimostrato utile nel trattamento del dolore e nello studio dei meccanismi dell'empatia (30) e dei processi decisionali (31).

FILOSOFIA E SCIENZA: DAL MITO A OGGI

Il problema di come si potesse interpretare la realtà è centrale nel pensiero filosofico sin dai primordi. Non è quindi sorprendente che i limiti della conoscenza abbiano trovato una rappresentazione simbolica nel mito. Il mito si è a sua volta evoluto nei secoli parallelamente al linguaggio, come ricorda Cassirer (32) e anche se oggi tendiamo generalmente a vederlo come un puro retaggio storico, esso ha conservato un nucleo di saggezza che lo rende spesso attuale anche ai nostri giorni. Molti miti si richiamano alla conoscenza e alle problematiche a essa collegate. In particolare tre miti sembrano in qualche maniera rispecchiare i problemi che con l'evoluzione della scienza sono

apparsi sempre più evidenti. In primo luogo, la difficoltà di conciliare la conoscenza del particolare con la visione di insieme e l'impossibilità di raggiungere una conoscenza completa della realtà è ben simboleggiata nella parabola indù dei sette ciechi, che essendosi imbattuti in un elefante pretendevano ciascuno di darne una descrizione sulla base della parte che essi avevano toccato. La cecità sta a indicare che in ogni caso una conoscenza completa del reale è impossibile; questo in contrasto con la rappresentazione simbolica della fede come virtù teologale che appare simboleggiata da una donna bendata, ove la benda potrà cadere con la scoperta della verità rivelata. La parabola ben riflette la contraddizione profonda esistente attualmente tra l'evolversi della scienza verso discipline superspecialistiche e la difficoltà conseguente di comunicazione tra gli scienziati. La difficoltà di comunicazione legata allo sviluppo di conoscenze sempre più approfondite e di linguaggi sempre più difficili da comprendere per chi non si occupa di una determinata problematica è ben espressa anche dalla parabola della torre di Babele, che Popper considerava positivamente, in quanto rappresentativa di una grande ricchezza di informazioni, ma vale sicuramente anche il principio contrario, ovvero della incomunicabilità, come già sottolineato. Vi è un terzo mito che può in qualche modo simboleggiare l'impossibilità, malgrado gli sforzi, di raggiungere la meta di una conoscenza completa, ed è il mito di Sisifo. Esso è stato inteso in passato soprattutto come l'impossibilità di raggiungere la verità il cui possesso è esclusivo della divinità, che punisce l'uomo che crede di poter competere con la divinità stessa. Il mito di Sisifo ha avuto anche una straordinaria lettura in chiave esistenzialista da parte di Camus (33). Del mito si può fare, tuttavia, anche una lettura in chiave gnoseologica dal momento che gli sforzi fatti per comprendere la realtà non porteranno mai al raggiungimento della vetta, anche se in Camus la conoscenza porta alla coscienza dell'assurdità della condizione umana. Il problema del rapporto tra filosofia e neuroscienze rientra in parte in quello

ampio e complesso riguardante le inte-



razioni tra filosofia e scienza. Una difficoltà nasce anche dal fatto che molti, quando parlano di filosofia, tendono a fare riferimento particolarmente ad alcune parti di essa, quali la teoretica, la metafisica, l'ontologia, settori che con difficoltà condividono un linguaggio comune con altre scienze, quelle biologiche, in particolare.

Altre aree, quali l'epistemologia, l'etica, la fenomenologia e la gnoseologia, maggiormente si prestano a un confronto interdisciplinare. Centrali sono le tematiche della coscienza e del "sé" (34-38). Circa l'epistemologia, in particolare, si deve ricordare che il metodo scientifico è frutto del pensiero filosofico. Non si può affermare nulla se non si definiscono i criteri con cui arrivare a definire se qualcosa è vero o meno, e in questo senso tutta la filosofia della scienza ruota intorno alla problematica del metodo che è centrale nel pensiero di Cartesio, da molti considerato il padre della scienza moderna, come in quello degli epistemologi contemporanei (39). Che non sia un discorso completamente definito ancora al giorno d'oggi lo confermano i contrasti tra Popper (40) e Kuhn circa il principio della "falsificabilità" sostenuto dal primo contro il concetto di "paradigma shift" teorizzato dal secondo (41). Nel concetto di "paradigma shift" si evidenzia anche una netta separazione (conflitto) tra le scienze biologiche e quelle umanistiche, dato che uno scienziato non potrebbe mai, o per lo meno difficilmente, sostenere una teoria nel momento in cui si evidenzia scientificamente che essa è sbagliata, mentre questo non avviene nel campo umanistico, dove possono coesistere teorie tra loro chiaramente in contrasto

La visione di Khun, come è stato sottolineato in vari articoli recenti, ha fortemente impattato in particolare il campo delle neuroscienze, anche a motivo del fatto che esse rappresentano un campo in cui vi è stata una crescita esponenziale delle conoscenze favorita anche dall'impiego di nuove tecnologie, che hanno comportato un rapido mutamento di "paradigmi" (41,42).

È evidente che questo ha profondamente influenzato anche il campo filosofico,

come vedremo più avanti parlando della neurofilosofia e/o neurofenomenologia, dato che alcuni studi nel campo delle neuroscienze hanno fornito delle chiavi di lettura della realtà (o almeno di alcuni aspetti di essa) prima solo puramente teorizzabili.

Vi è un altro ambito da considerare, ovvero il fatto che la filosofia per tradizione ha una vocazione olistica, mentre la scienza, in particolare a partire dal secolo scorso, ha sempre più sviluppato competenze specialistiche e ultraspecialistiche.

Non a caso la nascita della scienza moderna viene da molti fatta coincidere, come si diceva, con la separazione operata da Cartesio tra res cogitans e res extensa che ha di fatto sancito una separazione tra i due mondi, aprendo la strada a uno studio della realtà "fisica" che in qualche maniera prescindesse dalla necessità che ogni interpretazione dei fenomeni fosse coerente con una visione ontologica non in contrasto con la "welthanschaung" (ovvero concezione del mondo e della vita) imperante.

Questo problema epistemologico di fondo ha riguardato un periodo esteso della storia della filosofia e della scienza, dato che la prima si è spesso identificata con posizioni dogmatiche legate alla fede che non lasciavano spazio al dubbio, di cui invece si alimenta la scienza. Non si deve credere che questa problematica concerna solo i secoli dei roghi e dell'intolleranza, perché l'emancipazione della scienza, per lo meno su certe tematiche, è avvenuta molto lentamente.

Paradigmatica è in tal senso la figura di Galileo, la cui "riabilitazione" da parte della Chiesa è avvenuta solo in epoca recente.

L'esigenza di rispettare le evidenze che dalla scienza scaturiscono è stata recentemente sancita nell'enciclica "Laudato si", ma come scienza e fede possano convivere, in particolare su alcune tematiche, è ancora dibattuto sia a livello teologico che etico. In particolare, come evidenziato nella stessa enciclica, il problema è che l'applicazione delle scoperte della scienza non è in molti casi neutra e implica scelte morali (si pensi all'energia atomica).

L'evoluzione della scienza è passata anche attraverso l'emancipazione dalla filosofia, oltre che dalla fede.

Jasper fa una disamina interessante dei punti in cui si differenzia quella che egli chiama la fede filosofica da quella religiosa, affrontando anche il problema del rapporto filosofia/scienza. Riconosce da una parte l'autonomia dei due campi, dall'altra l'esigenza di un rispetto reciproco, affermando: "La filosofia è legata alla scienza, nel senso che pensa servendosi delle Scienze. Senza la purezza della verità scientifica, la verità in generale le è inaccessibile" (43).

EPISTEMOLOGIA E RAPPORTO MENTE-CERVELLO

Resta, a oggi, un'ambiguità di fondo nel termine stesso di "filosofia", dato che esso raggruppa, almeno negli ultimi secoli, teorie anche profondamente contrastanti tra loro, e alcune, specie in epoca recente, hanno distolto la loro attenzione da aspetti centrali nella filosofia, quali la metafisica, o negandola, o ignorandola in quanto non valutabile attraverso lo studio di fenomeni osservabili.

Il riduzionismo è diventato centrale nel dibattito filosofico contemporaneo.

In realtà si dovrebbe distinguere un riduzionismo epistemologico, già anticipato secoli fa da Ockam, da quello ontologico attorno a cui ruotano molte delle teorie che affrontano il problema del rapporto tra mente e cervello, anche se ovviamente la distinzione tra i due campi resta spesso difficile.

Vi è una profonda frattura tra scienze biologiche che non possono che essere riduzioniste e quelle umanistiche che devono decidere se integrare, e in quale misura, nelle proprie teorie le conoscenze che provengono dagli studi scientifici. Questo conflitto interessa in maniera diversa anche le neuroscienze cliniche ed è particolarmente evidente nel campo della psichiatria.

Da un punto di vista storico, l'epistemologia in questa disciplina non ha in molti casi risolto il dualismo cartesiano tra



corpo e mente (44). Questo ha favorito la nascita e lo sviluppo della psichiatria biologica, che è stata fondamentale nel chiarire i meccanismi biologici delle malattie mentali, ma anche nell'identificare dei biomarker che possono essere di grande utilità sia nel trattamento di tali malattie, che nella previsione dei quadri evolutivi (45, 46) fornendo in tal senso le basi per un approccio personalizzato al singolo paziente, come definito dalla cosiddetta "medicina di precisione" (47). Coesistono quindi, in ambito psichiatrico, fattori che possono essere studiati con i criteri che sono propri della cosiddetta "Evidence-based Medicine" e altri elementi che sono difficilmente esplorabili con tali criteri (45).

In campo filosofico la indimostrabilità con criteri scientifici (probabilistici) di molte teorie ha portato alla proliferazione di correnti e sotto-correnti che hanno contraddistinto la storia della filosofia a partire, in particolare, dal secolo scorso, anche se le nuove conoscenze nel campo delle scienze naturali hanno indubbiamente contribuito a ridefinire diversi paradigmi, per lo meno per quanto riguarda le correnti più vicine al metodo scientifico.

Si potrebbe osservare come il dualismo anima-corpo si sia in parte trasferito in quello mente-cervello, se non fosse per le accezioni molto diverse con cui il termine mente è usato nelle varie teorie filosofiche moderne. In alcune di queste teorie la mente ha una tale "fisicità" che viene spontaneo chiedersi dove collocarla rispetto al cervello o al corpo, ove la si voglia tenere da essi separata e conseguentemente un problema analogo vale per il concetto di "prodotti immateriali" della mente. È noto l'escamotage cartesiano di collocare l'anima nell'epifisi (allora non si sapeva a che cosa servisse) e la centralità di quest'ultima nel cervello aveva suggerito anche, in alcune filosofie orientali, di ipotizzarne un ruolo chiave e simbolico, che in ogni caso testimonia della consapevolezza del ruolo "ontologico" del cervello.

Northoff (14) osserva come sul rapporto mente/cervello si stia consumando uno degli scontri principali tra filosofi e neuroscienziati, e alcuni filosofi "tradizionalisti" sostengono che la filosofia si debba occupare della mente e le neuroscienze del cervello, a conferma che posizioni "fideistiche" sul concetto di mente non sono del tutto scomparse.

La neurofilosofia tende a identificare, nella maggior parte dei casi, la mente con il cervello, ma non è in grado di dare delle risposte conclusive su quella che egli definisce "trasformazione neuronalementale" che ha la sua centralità nel problema della coscienza (14), problema che accompagna gran parte del pensiero filosofico ed è fondamentale per filosofi, neuroscienziati e neurologi dalla nascita a oggi. Il punto è ben riassunto in questa sua frase: "Le neuroscienze comprendono sempre di più come il cervello lavora, opera e funziona, ma non hanno ancora spiegato del tutto perché le stesse caratteristiche neuronali conducano agli aspetti mentali così come sono descritti in filosofia"

Da un punto di vista filosofico, in generale, metafisico e ontologico in particolare, hanno un'importanza fondamentale anche le teorie cosmogoniche riguardanti la nascita dell'universo, la teoria della relatività anche per l'impatto straordinario sul concetto di tempo cui si lega strettamente quello riguardante la storia e il destino dell'uomo, anche se forse a causa della loro complessità, hanno probabilmente impattato sulla visione del mondo, a livello del vissuto collettivo, meno rispetto al crollo del geocentrismo e antropocentrismo avvenuto nei secoli precedenti con Copernico e Darwin.

Northoff aggiunge a queste due rivoluzioni (quella copernicana e quella darwiniana) una terza che sta avvenendo a opera delle neuroscienze sul rapporto mente-cervello (48).

Si potrebbe obiettare che una rivoluzione, perché sia reale, deve passare attraverso una condivisione semplificata delle teorie scientifiche a livello popolare, ma in fondo anche le due precedenti sono passate attraverso una fase "elitaria". Certamente da un punto di vista esistenziale, sul concetto di "Dasein" (Esserci), il contenuto delle prime due rivoluzioni è molto più intuitivo di quello rappresentato dalla "terza rivoluzione",

come indirettamente conferma il fatto che a oggi coesistono molte teorie sul rapporto mente-cervello.

Questa terza rivoluzione sta inoltre avvenendo in un mondo molto diverso, sia per l'esplosione della scienza, che per l'impatto enorme che hanno i media nel diffondere nel bene (informazione scientifica) e nel male (fake news) le scoperte che avvengono nel campo della medicina. Ma il conflitto insito nel problema del rapporto mente-cervello resta elitario per lo meno nelle sue articolazioni più complesse, malgrado l'innalzamento del livello medio di educazione scolastica della popolazione e la pervasività dei nuovi media, strumento essenziale del fenomeno della globalizzazione.

Si può paventare il rischio che accada qualcosa di simile a quello che è successo alla teoria della relatività dove il conflitto è stato tra fisica e filosofia, come sottolineato da Cassirer quando si domanda "Vi è una possibile conciliazione tra il concetto di realtà della fisica e quello della filosofia?" (49). La risposta (complessa) che egli da è affermativa ed è nella ridefinizione dei binomi spazio/tempo e sostanza/funzione di cui è però difficile trovare tracce in quello che si definisce il "comune sentire", mentre il fatto che la terra non sia al

delle persone. Vi è in realtà un ponte tra fisica e biologia, che è altrettanto rilevante dal punto di vista filosofico, rapporto su cui hanno impattato in maniera rilevante le teorie cosmogoniche.

centro dell'universo e che l'uomo sia il

prodotto di un lungo processo evolutivo,

è comunemente accettato da tutti o co-

munque dalla grandissima maggioranza

Come osserva Michael O'Shea in un capitolo dall'eloquente titolo "From Big Bang to the big brain", un filo conduttore comune lega la storia del cervello umano a quella dell'universo (50), la fisica alla biologia, la materia allo "spirito".

Il Darwinismo, in particolare, ha segnato il crollo delle teorie sulla creazione che avevano imperato per secoli, tanto da costringere a una loro rilettura, anche per la fede, in chiave creazionistica, ovvero in termini di "disegno intelligente".

Si deve considerare che la creazione



come altri mitologemi, quali ad esempio il Paradiso, erano visti, specie nei secoli scorsi, in chiave realistica, l'interpretazione simbolica ed esoterica era probabilmente riservata a un'élite culturale e i confini tra realtà e mito facevano parte del vissuto personale. Vi è chi ha sottolineato come sorprendentemente la filosofia ai suoi primordi (si pensi ai presocratici) fosse molto più vicina alle visioni attuali alla sua nascita rispetto al pensiero che ha imperato per moltissimi secoli. Il darwinismo ha avuto l'incredibile merito di aver ridisegnato in maniera rivoluzionaria i rapporti mente-cervello, evidenziando le analogie tra il cervello umano e quello delle specie più evolute.

LA STORIA DEL CERVELLO

Se da una parte il concetto di mente resta molto controverso, tanto che molti ne negano l'esistenza autonoma dal cervello e ogni filosofo ne dà una definizione propria, il cervello come organo chiave del processo evolutivo ha assunto un ruolo mai posseduto in passato (51). La paleoneurologia, discipli-

na recente, deve per ovvi motivi lavorare sulle tracce lasciate dall'evoluzione che, come per dei "cold case", consentono di andare a caccia di indizi molto indiretti sull'evoluzione del cervello (52). Un approccio promettente, poiché consente di applicare le tecnologie moderne allo studio di un organo

che può essere studiato dal punto

di vista funzionale di fatto solo nel vivente, è rappresentata dalla comparazione tra le varie spe-

cie, considerando che vi è da una parte una gerarchizzazione dei cervelli nel mondo animale, e dall'altra che alcune specie, anche antichissime, hanno verosimilmente subito nei millenni contenute modificazioni.

Alcuni studiosi computazionalisti hanno formulato le proprie teorie partendo da modelli elaborati su cervelli "semplici", ad esempio quelli dei crostacei (53, 54). Alcune scoperte che hanno avuto uno straordinario impatto anche filosofico, quali quella dei neuroni specchio (24), nascono da studi condotti inizialmente su primati non umani.

Con gli enormi progressi compiuti dalla scienza ci si è posti il problema di evidenziare e demarcare le linee di separazione tra il cervello umano e quello dei mammiferi più evoluti, primati non umani in primis. Questo è un punto tutt'altro che marginale perché lo studio di un cervello "semplificato" può aiutare a comprendere il ruolo dei meccanismi di risposta automatici che si ritiene esulino, almeno in parte, dal controllo volontario e comparativamente di comprendere meglio il ruolo della culturalizzazione.

Si tratta in realtà di un problema fondamentale nella filosofia, e ancora controverso, e con rilevanti implicazioni in campo etico e legale, che viene solitamente riassunto con il termine di "libero arbitrio". Sappiamo, ad esempio, che i nostri processi decisionali sono condizionati in maniera rilevante dall'empatia e dai meccanismi di "reward" e che le decisioni etiche prese dallo stesso individuo possono essere diverse in funzione del tempo entro cui le decisioni vengono assunte (31, 55-60).

A parte le ovvie differenze, e forse le uniche, secondo molti,

a essere veramente fondamentali (61), legate al linguaggio, si sono cercati di evidenziare altri punti di differenziazione tra uomo e animale, che avessero un rilievo anche dal punto di vista filosofico. Non che questo sia semplice, anche perché al linguaggio sono legate, e da esso sono condizionate, molte altre funzioni, quali la memoria semantica, le capacità di ragiona-

mento e numerose altre funzioni cognitive e metacognitive, sono diversamente sviluppate nell'uomo e negli animali come descritto da Roth e Dicke (62).

Nel libro sulla "mente bicamerale", Jaynes contrappone l'emisfero sinistro della ragione a quello destro dell'emozione e ne correla l'evoluzione a quella del pensiero umano intervenuta negli ultimi millenni (63).

L'ipotesi suggestiva andrebbe oggi in ogni caso rivista, sempre in termini evolutivi, ma non più in termini di contrapposizione emisferica, ma di specializzazione di aree corticali, di sviluppo di network neurali, ma soprattutto di "asimmetrica attivazione dell'emisfero dominante rispetto il controlaterale" (64). Si consideri che segni di dominan-

za emisferica e lateralizzazione, seppure semplificate, sono presenti persino nelle specie inferiori della scala filogenetica, quali gli uccelli (65) e sono descritti rarissimi casi in cui, pur con agenesia di un emisfero, si sono sviluppate sufficienti capacità cognitive, a conferma del fondamentale ruolo dei meccanismi di plasticità neuronale (66).

Uno dei problemi che ha affascinato sin dall'antichità i filosofi (Aristotele ne parla estesamente nell'Etica Nicomachea) è quello dell'etica degli animali, dato che si era intuito già in epoca pre-Darwin, come evidenziare differenze rispetto all'uomo potesse rappresentare una importante chiave di lettura della condizione umana.

Non a caso la dinamica del bisogno e del desiderio, nell'uomo fortemente culturalizzata, è centrale sia in campo filosofico che psicoanalitico (67). Lo studio dei meccanismi di "reward" (ricompensa) e della circuitistica in essa implicata, reso ora possibile, in particolare, dalle neuroimmagini funzionali, ha consentito di meglio comprendere quali fossero le aree cerebrali implicate nel tentativo di conseguimento di un obiettivo basato su motivazioni implicite (ovvero dirette), mentre quelle esplicite dove l'obiettivo deve essere raggiunto attraverso strategie intermedie anche complesse, sono di più difficile indagine perché implicano in alcuni casi un'elevata culturalizzazione dei processi di strategia seguiti (58).



LA NEUROFILOSOFIA E LE DISCIPLINE "NEURO-RELATE"

Se si dovesse fare un elenco delle discipline che iniziano con "neuro" noteremmo come esso sia incredibilmente lungo.

In inglese vengono definite "hyphenated disciplines" quelle caratterizzate da un trattino che congiunge due termini a indicare l'incontro di due discipline che mantengono la loro autonomia, mentre l'assenza del trattino dovrebbe, per lo meno secondo alcuni, indicare una nuova disciplina autonoma.

È evidente che si tratta di una distinzione spesso fatta sulla base di scelte soggettive, come accade comunemente per i neologismi. Inoltre, vari termini hanno avuto vita effimera o uso molto limitato, mentre altri sono assurti a tutti gli effetti al ruolo per cui erano stati coniati, ovvero quello di indicare una nuova area autonoma, se pure frutto di un continuo interscambio tra le discipline di origine. In realtà, anche se molti dei termini sono stati introdotti a partire dalla seconda metà del secolo scorso in rapporto all'enorme sviluppo che hanno avuto le neuroscienze che hanno fornito inedite chiavi di lettura ad altre discipline, altri termini (ad esempio neuropsichiatria, neurochirurgia ecc.) sono ben più antichi e fanno parte della storia della medicina, e anzi testimoniano le tappe di un processo di evoluzione della scienza e delle varie discipline.

Si è a lungo discusso su come "etichettare" la neurofilosofia proposta e teorizzata da Patricia e Paul Churchland (68-72). Non sfuggirà il fatto che i termini (riduzionismo, eleminativismo, eleminativismo materialista, ecc.) proposti sembrano sottintendere, come ricordano i Churchland, una valenza negativa (una parte contro il tutto, la materia contro lo spirito ecc.), ma questo non deve sorprendere in quanto tale connotazione è retaggio di secoli di storia del pensiero umano dominati da un approccio dogmatico e antiscientifico.

Il termine stesso riduzionismo ha molteplici valenze e chiavi di lettura. Che malgrado la profonda evoluzione verificatasi, in particolare a partire dal '700, sia sopravvissuta una certa ostilità verso i tentativi di avvicinamento della filosofia alla scienza, è confermato da un implicito disprezzo verso il relativismo su cui la scienza si fonda, tuttora diffuso. Richard Rorty vede proprio nel fondazionalismo, che in qualche maniera si oppone al relativismo, una delle cause principali del distacco progressivo della filosofia dalla vita comune e dalla politica, affermando "La filosofia è una scala su cui l'Occidente è salito e che poi ha gettato via" (73).

Non che la scienza non abbia le sue responsabilità per le derive scientiste che l'hanno spesso caratterizzata, e il suo percorso è lastricato di tesi sbagliate spesso sostenute, senza alcuna ombra di dubbio, da chi le proponeva (75). Chi pensasse trattarsi di un problema astratto, puramente teorico, lontano dalla vita quotidiana, dovrebbe ricordare che posizioni anti-relativiste sono alla base del fondamentalismo (76) e se è vero che i problemi maggiori riguardano il relativismo etico, è anche vero che esso in ogni caso si rapporta con l'approccio epistemologico (77). Si potrebbe pensare che nessuno più dei filosofi sia abituato al pluralismo, visto che, per non essere considerati puramente degli storici della filosofia, degli interpreti del pensiero di chi li ha preceduti, sono condannati a elaborare una propria visione del reale, e questo a portato a una proliferazione di correnti e sotto-correnti, inimmaginabile in campo scientifico.

La neurofilosofia come ponte tra filosofia e neuroscienze non poteva prescindere dall'accettare un'epistemologia che fosse propria di quest'ultima e senza la quale il dialogo non sarebbe stato possibile, né poteva accettare di prescindere dalle evidenze scientifiche.

Ne deriva che il binomio mente/cervello non può che essere risolto a favore di quest'ultimo, nel momento in cui facciamo riferimento, per quanto riguarda la mente, a processi che non sono studiabili con metodologie che sono proprie delle scienze biologiche. Sul dualismo mente/ cervello si è consumata gran parte della discussione filosofica dalla nascita della filosofia a oggi, e in questa sede non possiamo che limitarci ad alcune sintetiche considerazioni che hanno delle implicazioni di interesse per le neuroscienze cliniche. L'approccio "materialista" da parte della neurofilosofia appare ineludibile nel momento in cui la mente o i suoi "prodotti" sono definiti immateriali e, quindi, non studiabili scientificamente.

Patricia Churchland ricorda come già Ippocrate avesse focalizzato la sua attenzione sulle conseguenze del danno neurologico sulle funzioni mentali, e discute ampiamente la tematica anche in rapporto alle posizioni di due filosofi, Searle e Dennett, il cui pensiero sull'argomento è particolarmente influente nella filosofia contemporanea (68).

Sicuramente fondamentale nel modificare la visione sul rapporto mente/cervello è stato il "paradigma shift" che si è verificato in maniera prorompente grazie all'avvento, come dicevamo, di tecnologie che hanno permesso di studiare i correlati neurali di funzioni mentali e cognitive in maniera del tutto innovativa. La filosofia ha nei secoli cercato di dare una risposta anche al "non-conoscibile", mentre le neuroscienze si sono focalizzate principalmente sul "non conosciuto". Il problema è che il confine tra i due concetti è indefinito e mutevole, e su questa ambiguità si sono giocate molte delle illusioni che entrambe hanno coltivato o coltivano.

Da una parte non si devono ignorare le evidenze scientifiche, dall'altra si deve considerare che la scienza non può dare una risposta a tutto. La strada più logica, anche se difficile, resta quella del dialogo che consideri i limiti reciproci, dialogo che non può prescindere dal fatto che il livello di evidenza (probabilità che un'affermazione sia vera) è molto diverso nei due campi (79).

Oggi i confini tra scienze umanistiche e scienze biologiche sono in continua ridefinizione come testimonia la nascita di nuove discipline quali la neuroeconomia, la neurosociologia, la neuroteologia ecc., a testimonianza del fatto che si rende sempre più indispensabile l'integrazione tra due mondi che, come ricordavamo,



sono stati per moltissimo tempo separati. Emblematico è nel campo della neuroetica e neurofilosofia il problema del libero arbitrio, se si osserva come da una centralità teologica (si pensi al problema della predestinazione) esso sia diventato un argomento da cui si attendono sempre più risposte da parte delle neuroscienze.

Patricia Churchland (68) sottolinea come il fatto stesso che vi siano differenze individuali sull'autocontrollo, indica che vi è una possibilità di scelta. Negli ultimi anni, come vedremo, gli studi di embodied cognition sono sempre più orientati a esplorare quali siano i fattori che condizionano le nostre risposte, e si deve considerare che vi è una sorta di gerarchia dove le risposte più semplici e immediate rispondono ad automatismi che sono invece maggiormente controllabili nel caso di scelte più complesse (31). Molto recentemente, il filosofo tedesco Philipp Klar (78) ha proposto una terza via, in chiave neurofenomenologica, per quella che egli chiama una "neurofilosofia non-riduttivista", anche se è evidente che il problema delle diverse epistemologie rimane. Si deve considerare che il termine stesso di "riduttivismo" viene usato spesso attribuendogli significati non univoci (74).

Che la linea di separazione sia difficile da tracciare e che le "etichette" dovrebbero avere più un valore sul piano epistemologico che ontologico, lo si evince anche dalla storia delle neuroscienze e della filosofia. Basti pensare al dogmatismo del positivismo o allo scientismo insito in molte posizioni scientifiche anche in epoca moderna.

Un'esemplificazione di questo concetto si ha nello sviluppo della psicoanalisi sino alla nascita della neuropsicoanalisi. Se la neuropsicoanalisi (80, 81) è disciplina recente, non si deve dimenticare che Freud era neurologo, e che il connubio tra neurologia e psichiatria sul piano clinico è durato per tantissimi anni, e la separazione consensuale è di fatto avvenuta come presa d'atto che era impossibile seguire contemporaneamente due campi in cui il livello di conoscenze stava crescendo in maniera esponenziale.

L'autonomizzazione della psicoanalisi a opera di Freud fu una tappa obbligata e in qualche maniera provvidenziale perché consentì un'evoluzione del pensiero umano, propedeutico ed essenziale nello sviluppo di ricerche successive neuroscientifiche relative alle funzioni fondamentali nelle teorie freudiane.

In realtà Freud, sia per la sua matrice neurologica che per il clima positivista in cui visse, cercò di dare anche delle basi neuroscientifiche e neurobiologiche alle sue teorie, difficili o impossibili, stante le conoscenze scientifiche dell'epoca. Northoff ha esaminato attentamente quanto di "neuropsicoanalitico" ci fosse già nelle teorie freudiane (82).

Una parte meno conosciuta del pensiero di Freud riguarda proprio gli scritti sul cosiddetto "modello energetico" che è fortemente incentrato sui meccanismi di funzionamento del cervello (83) e che è stato recentemente rivisitato anche in chiave paleoneurologica (57).

La doppia anima (umanistica/clinicoscientifica) rende difficile applicare metodi di valutazione che sono propri di altri campi scientifici, anche se metodi statistici sono stati usati per dimostrare l'efficacia clinica della psicoanalisi (85, 86).

Emblematico è il fatto che il simbolismo di un sogno possa essere interpretato in maniera diversa da diversi psicoanalisti. La non univocità dell'interpretazione simbolica dei sogni, in particolare se decontestualizzata, è stata oggetto di ironici commenti da parte di Hillman (87).

La neuropsicoanalisi ha gettato un ponte verso l'interpretazione neuroscientifica di funzioni che la psicoanalisi ha avuto il grande merito di portare in evidenziare (80, 82, 88).

Esemplificativo è il caso del sogno di cui si sono evidenziate funzioni "fisiologiche" (ad esempio, nei processi di memorizzazione) (89). Interessante è il legame tra memoria e previsione del futuro (90), che chiarisce anche una funzione finalistica in chiave evolutiva del sogno, come indicano ad esempio i sogni legati alla paura di contagio frequentemente descritti nel corso della pandemia da COVID-19 (91). Quello che ha rappresentato un fattore determinante nello sviluppo della neurofilosofia e delle discipline neuro-relate,

una vera rivoluzione "copernicana" per riprendere un termine usato da Georg Northoff (50), è stato l'avvento delle neuroimmagini funzionali. Patricia Churchland, che pur cita nei suoi libri tantissimi studi in cui tale metodica è stata usata, ne ricorda anche i limiti, in particolare legati al fatto che i dati sono in average, che la "fotografia del cervello" non è istantanea, che richiede attivazioni prolungate, che vi sono aree attive non evidenziabili durante le "task" ecc. (92). L'aver portato l'indagine da un livello macro- e microscopico a un livello mesoscopico ha consentito di definire anche in chiave neurocomputazionale (93, 94) alcuni "network" attivi in determinate condizioni di funzionamento del cervello, che hanno permesso di comprendere, in maniera prima impensabile, il suo funzionamento in condizioni normali e patologiche, nonché il suo ruolo in funzioni anche molto complesse.

Questo ha comportato a volte anche l'introduzione di alcune semplificazioni che possono far apparire discutibili certe etichettature, ormai diventate di uso comune, quali cervello etico, cervello sociale, cervello religioso ecc., dato che il cervello funziona in maniera integrata e diverse aree intervengono in network diversi, cosa non sorprendente se si considera che molte funzioni sono strettamente interconnesse (ad esempio, socialità ed etica).

Circa le nuove "neurodiscipline" quello che ne ha sancito il successo in diversi casi, al di là dell'interesse della proposta, è stato il fatto che in alcuni settori esse hanno favorito studi che ne hanno confermato la dignità di scienze autonome. Alcune di queste, come la neuroeconomia, che studia i meccanismi cognitivi che sono alla base dei processi economici, inclusi i processi decisionali che condizionano l'acquisto dei prodotti (95), hanno rappresentato il punto di incontro tra scienze di mondi in passato separati. Altre, come la neuropsicoanalisi, l'incontro di discipline che erano nate assieme.

In tal senso appare evidente come si configurino delle strette interazioni tra le nuove discipline (ad esempio neuroeconomia e neuroetica si occupano in



parte delle stesse circuitistiche neurali che sono alla base dei processi decisionali). Altre possono avere una duplice chiave di lettura. Vi sono l'etica delle neuroscienze e le neuroscienze dell'etica, come sottolinea Roskies (96).

È chiaro che i due aspetti fortemente si integrano e le conoscenze sul cervello, umano e dei primati in generale, hanno fortemente condizionato le normative sulla sperimentazione animale.

Peter Singer (97) aveva già in questo senso teorizzato che il vero metro di misura fosse sul concetto di "sofferenza", affrontando il punto cruciale, controverso e fortemente culturalizzato, di quanto discriminante sia il livello di coscienza (si pensi agli stati vegetativi e ai problemi bioetici a essi legati). Il tema della comparazione, sul piano etico

in particolare, tra uomini e animali, si ritrova già in Aristotele e accompagna il pensiero filosofico nei secoli, come già sottolineato.

Non è un caso che Patricia Churchland ponga il problema dell'etica al centro della visione neurofilosofica, trattandolo ampiamente in vari suoi libri e scritti (92). La Churchland affronta, tra l'altro, il tema della socialità e dei suoi condizionamenti neurali e neurormonali. Molte sono le pagine dedicate all'ossitocina, che sappiamo fortemente condizionare i comportamenti prosociali nell'animale, ma anche nell'uomo, tanto che ne è stato suggerito recentemente l'uso terapeutico nell'autismo (98).

Vi è un altro problema cruciale, ovvero quello dell'approccio cosiddetto olistico al funzionamento del cervello, che porta generalmente ad assumere posizioni non scientifiche. Il cervello agisce
integrando le attività delle varie aree
secondo modalità e gerarchie dettate dall'ambiente e condizionate dalle
esperienze pregresse e dal suo stato
anatomo-funzionale e, quindi, fortemente dipendenti dal fattore tempo.
Questo vale non solo per le scelte etiche,
di cui abbiamo già parlato, ma anche

Questo vale non solo per le scelte etiche, di cui abbiamo già parlato, ma anche per la cosiddetta "razionalità"anche se è ovvio che i due aspetti si integrino (99). Le ricadute nella vita di tutti i giorni possono essere estremamente rilevanti come abbiamo visto anche nel corso della pandemia quando abbiamo osservato molti comportamenti di "bounded rationality"(razionalità limitata), o del tutto irrazionali (100).

>>> Segue sul numero 1/2022

Bibliografia

- 1. Dewey J. Experience and nature. G. Allen Unwin LTD, London, 1929 2. Han S et al. A cultural neuroscience approach to the biosocial nature of the human brain. Annu Rev Psychol, 64, 2013: 335-59
- 3. Walker RS. *Evolution of culture*. In: Basic in Human Evolution, Elsevier, 2015
- 4. Atkins D, Uskul AK. Culture shapes empathic responses to physical and social pain. Emotion, 2016: 587-601
- 5. Guerrero TP et al. *Epigenomics and gene regulation in mammalian social system.* Current Zoology, 66(3), 2020: 307-319
- 6. Dawkins R. The selfish gene. Oxford University Press, 1989
- 7. Dennett DC. From bacteria to Bach and Back. *The evolution of minds*. Ed. Daniel C. Dennet. 2017
- 8. Lacal I, Ventura R. *Epigenetic inheritance: concepts, mechanisms and perspectives.* Front Molecular Neuroscience, 2018
- 9. Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetic mechanisms underlying nervous system diseases. Handb Clin Neurol 147, 2018: 43-58
- Gallese V. Before and below "theory of mind": embodied simulation and the neural correlates of social cognition. Phil Trans Soc B, 362, 2007: 659-669
- 11. Pazzaglia M et al. *Embodying tool use: from cognition to neurorehabilitation.* Frontiers media, Lausanne, 2020
- 12. Kandel ER. The disordered mind. What unusual brains tell us about ourselves. Ed. E.R. Kandel, 2018
- 13. Northoff G. *Neurophilosophy and the healthy mind: learning from the unwell brain.* Newton and Company Inc, 2016
- 14. Northoff G, Lamme V. Neural signs and mechanisms of consciousness: is there a potential convergence of theories of consciousness in sight? Neurosci Biobehav Reviews, 118, 2020: 568-587
- 15. Mendez MF, Shapira JS. *Altered emotional morality in frontotemporal dementia*. Cogn Neuropsychiatry, 14, 2009: 165-179
- 16. Ponsi G et al. Human moral decision-making through the lens of Parkinson's disease. NPJ Parkinson's Disease, 7(18), 2021
- 17. Poletti M et al. Cognitive and affective theory of mind in neurodegenerative diseases: neuropsychological, neuroanatomical, and neurochemical levels. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36, 2012
- 18. Coundouris SP et al. Social perceptual function in Parkinson's disease: a meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 104, 2019
 19. Baez S et al. Impairment in negative emotion recognition and empathy for pain in Huntington's disease families. Neurophychologia, 68, 2015: 158-167

- 20. Coundouris SP et al. *Empathy and theory of mind in Parkinson's disease:* a meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 109, 2020
- 21. Gazzaniga M et al. *Cognitive neuroscience: the biology of the mind.* W W Norton & Co Inc., 2013
- 22. Freud S. *The Psychopathology of Everyday life* (1901), Classic Reprint Papers. 2012
- 23. Sartre J-P. L'imaginaire. Psychologie phénoménologique de l'imagination. Ediz, Gallimard, 1940
- 24. Ferrari PF, Rizzolatti G. *Mirror neuron research: the past and the future*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Apr 28;369(1644):20130169. doi: 10.1098/rstb.2013.0169.
- 25. Mizuguchi N, Kanosue K. Changes in brain activity during action observation and motor imagery: their relationship with motor learning. Prog Brain Res, 234, 2017: 189-204
- 26. Patel M. Action observation in the modification of postural sway and gait: theory and use in neurorehabilitation. Gait Posture, 2017: 115-120 27. Ertelt D et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. Neuroimage, 2007: 164-173
- 28. Marangolo P, Caltagirone C. Option to enhance recovery from aphasia by means of non-invasive brain stimulation and action observation therapy. Expert Rev Neurother, 14(1), 2014: 75-91
- 29. Ansado J et al. How brain imaging provides predictive biomarkers for therapeutic success in the context of virtual reality cognitive training. Neurosci Biobehav Reviews, 120, 2021: 582-594
- 30. Matamala-Gomez M et al. *Immersive virtual reality and virtual embo-diment for pain relief.* Front Hum Neurosci, 13, 2019
- 31. Sandrini G, Walters S. Free will: from philosophy to clinical neurosciences. Confinia Cephalalgica et Neurologica (in press)
- 32. Cassirer E. Language and Myth (1946) ISBN 978-0-486-20051-4
- 33. Camus A. Le mythe de Sisyphe. Edition Gallimard, 1942
- 34. Ceruti M, Damiano L. *Plural embodiment(s) of mind. Genealogy and guidelines for a radically embodied approach to mind and consciousness.* Front Psychol. 2018
- 35. Scalabrini A et al. Is our self related to personality? A neuropsychodynamic model. Front Hum Neurosci, 12, 2018
- 36. Tononi G, Koch C. Consciousness: here, there and everywhere?, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 May 19; 370(1668): 20140167. doi: 10.1098/rstb.2014.0167
- 37. Damasio AR. *Investigating the biology of consciousness*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1998 Nov 29; 353(1377): 1879–1882.



- 38. Araujo HF et al. *Neural correlates of different self domains*. Brain Behav. 2015 Dec; 5(12).
- 39. Losee J. A histyorical introduction to the philosophy of science. Oxford University Press, 2001
- 40. Popper KR. *The logic of Scientific Discovery* (1959). Routledge Classics, 2002
- 41. Avlik M. From anomalies to essential scientific revolution? Intrinsic brain activity in the light of Kuhn's philosophy of science. Front System Neurosci, 1, 2017
- 42. Parker D. Kuhnian revolutions in neuroscience: the role of tool development. Biol Philos, 33(17), 2018
- 43. Jaspers K. Philosophical Faith and Revelation. Hardcover, 1967
- 44. Berrios GE. *Historical epistemology of the body-mind interaction in psychiatry*. Dialogues Clin Neurosci, 2018: 205-212
- 45. Carvalho AF et al. *Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders*. Translational Psychiatry, 10, 2020: 152
- 46. Schmidt A et al. Acute oxytocin effects in inferring others' beliefs and social emotions in people at clinical high risk for psychosis. Translational Psychiatry, 10, 2020: 203
- 47. Salazar de Pablo G et al. *Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice*. Schizophrenia Bull, 47(2), 2021: 284-297
- 48. G. Northoff. Lessons from astronomy and biology for the mind Copernican revolution in neuroscience. Front Hum Neurosci, 2019
- 49. Cassirer E. Substance and Function and Einstein's Theory of Relativity (1923) ISBN 1375926462
- 50. O'Shea M. From the Big Bang to the big brain. A very short introduction. Oxford University Press, 2005
- 51. Beaudet A et al. *Evolution of the modern human brain*. Progr Brain Res, 250, 2019
- 52. Bruner E et al. Functional craniology and brain evolution: from paleontology to biomedicine. Front Neuroanatomy, 8, 2014
- 53. Dario P. An octopus-bioinspired solution to movement and manipulation for soft robots. Bioinspiration & Biomimetics, 6 (3), 2011
- 54. Datteri E, Tamburini G. *Biorobotic experiments for the discovery of biological mechanisms*. Philosophy of Science, 74(3), 2007: 98-118
- 55. Lavazza A. Free will and neuroscience: from explaining freedom away to new ways of operationalizing and measuring it. Front Hum Neurosci, 10, 2016
- 56. Zurcherr T et al. The notion of free will and its ethical relevance for decision-making capacity. Open Access, 2019
- 57. Wisniewski D. Free will beliefs are better predicted by dualism than determinism beliefs across different cultures. PlosOne, 2019
- 58. Luo J. The neural basis of and a common neural circuitry in different types of pro-social behaviour. Front Psychol, 9, 859, 1-17, 2018
- 59. Greene JD, Paxton JM. Patterns of neural activity associated with honest and dishonest moral decisions. PNAS, 106 (30), 2009
- 60. Abe N, Greene JD. Response to anticipated reward in the nucleus accumbens predicts behavior in an independent test of honesty. J. Neurosci, 34(32), 10564-10572, 2014
- 61. Tecumseh Fitch W. *The evolution of language*. Cambridge University Press. 2010
- 62. Roth G, Dicke U. *Origin and evolution of human cognition*. Progress in Brain Research, Vol.250, ISSN 0079-6123,2019.
- 63. (A2) Jaynes J. *Il crollo della mente bicamerale e l'origine della coscienza*. Adelphi, Milano, 1984
- 64. Demaree HA et al. *Brain Lateralization of Emotional Processing: Historical Roots and a Future Incorporating "Dominance"*. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews ,4 , 1,3-20, 2005
- 65. Rogers LJ. *Laterality in animals*. The International Journal of Comparative Psychology 3, 5-20, 1989
- 66. A woman with half a brain offers more proof of the organ's superpowers. New Scientist, 2020
- 67. Lippi S. *La décision du désir*. Ers, call Point Hors Ligne, Tolosa, 2013 68. Churchland P. *Touching a nerve*. *The Self as Brain*, 2013
- 69. Churchland PS. The Impact of Neuroscience on Philosophy, Neuron, 60, 6, 409-411, 2008
- 70. Churchland PS. Neurophilosophy: the early years and the new directions. Functional Neurology, 22(4),1-10,2007

- 71. Churchland PM. Matter and Consciousness. A Contemporary Introduction to the Philosophy of Mind. Revised Edition, The MIT Press, 2012
- 72. Churchland PM. *Neurophilosophy at Work*. Cambridge University Press, New York, 2007
- 73. Rorty R. *Per la politica la filosofia è diventata inutile*, in: Il bello del relativismo, quel che resta della filosofia del XXI secolo, a cura di E. Ambrosi, Marsilio, Venezia, 2005
- 74. Glas G et al. On the reproducibility of mind states, Philosophia Reformata 67 (2002) 148–172
- 75. Jastrow J. The story of human errors, Odoya, 2017
- Berger P, Zijderveld AJ. In praise of doubt. How to have convictions without becoming a fanatic. New York, HarperCollins Publishers, 2009
 Kusch M. Epistemic relativism, scepticism, pluralism. Synthese, 4687-
- 77. Kusch M. Epistemic relativism, scepticism, pluralism. Synthese, 4687-4703, 194, 2017
- 78. Klar P. What is neurophilosophy: do we need a non-reductive form? Synthese, Springer 2020
- 79. Jungert M. Neurophilosophy or philosophy of neuroscience? What neuroscience and philosophy can and cannot do for each other. In: E. Hildt, J. Leefmann, The human sciences after the decade of the brain. Perspectives on the neuro-turn in the social sciences and the humanities. Elsevier, 2017
- 80. Vaslamatzis G. Framework for a new dialogue between psychoanalysis and neurosciences: is the combined neuro-psychoanalytic approach the missing link? Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine, 2, 25; 2007 81. Solms M. The feeling brain. Selected papers on neuropsychoanalysis, Karnac Books, London, 2015
- 82. Northoff G. Psychoanalysis and the brain why did Freud abandon neuroscience? Front Psychol, 3(71), 2012
- 83. Tran The J et al. *The epistemological foundations of Freud's energetics model.* Front Psychol, 9(1861), 2018
- 84. Bruner E et al. Functional craniology and brain evolution: from paleontology to biomedicine. Front Neuroanatomy, 8(19), 2014
- 85. Zimmermann J et al. Is it all about the higher dose? Why psychoanalytic therapy is an effective treatment for major depression. Clin Psychol Psychother, 22(6), 2015: 469-487
- 86. Busch FN et al. A study demonstrating efficacy of a psychoanalytic psychotherapy for panic disorder: implications for psychoanalytic research, theory, and practice. J Am Psychoanal Assoc, 57(1), 2009: 131-148
- 87. Hillman J. The dream and the underworld, Harper&Row, New York, 1989 88. Di Giannantonio M et al. Editorial: the interface between psychoanalysis and neuroscience: the state of the art. Front Hum Neurosci, 2020 89. Schoch SF et al. The effect of dream report collection and dream incorporation on memory consolidation during sleep. J Sleep Res, 2019 90. Vecchi T, Gatti D. Memory as prediction. From looking back to looking forward, Ed. Massachusetts Institute Technology, 2020
- 91. Mota NB et al. Dreaming during the Covid-19 pandemic: computational assessment of dream reports reveals mental suffering related to fear of contagion. PLOS One, 15(11), 1-19, 2020
- 92. Churchland PS. Braintrust. What neuroscience tells us about morality, 2012
- 93. Choi H, Mihalas S. Synchronization dependent on spatial structures of a mesoscopic whole-brain network. Plos Computational Biology, 2019 94. Barson D et al. Simultaneous mesoscopic and two-photon imaging of neuronal activity in cortical circuits. Nat Methods, 17(1), 107-113, 2020
- 95. Reuterm M, Montag C. *Neuroeconomics*. *Studies in neuroscience*, psychology and behavioural economics, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016
- 96. Roskies A. *Neuroethics for the new millenium*. Neuron, 35, 2002: 21-23 97. Singer P. *Practical Ethics*, Cambridge University Press, 1980, third edition, 2011
- 98. Bernaerts S et al. Behavioral effects of multiple-dose oxytocin treatment in autism: a randomized, placebo-controlled trial with long-term follow-up. Mulecular Autism, 11(6), 2020
- 99. Petracca E. Embodying Bounded Rationality: From Embodied Bounded Rationality to Embodied Rationality. Front Psychol. 2021; 12: 710607. Published online 2021 Sep 9. doi: 10.3389/fpsyg.2021.710607
- 100. Tomljenovic H et al. Contribution of rationality to vaccine attitudes: Testing two hypotheses. J Behav Decis Mak. 2021 Jul 1: 10.1002/bdm.2260. doi: 10.1002/bdm.2260

news dai libri

NEUROLOGY OF COVID -19 Un reference book per lo specialista neurologo

Editor Alberto Priori

Con l'avvento della variante omicron arriva nelle librerie **Neurology of Covid-19** (https://doi.org/10.54103/ milanoup.57) che rappresenta una sorta di summa teologica e pratica della pandemia da Sars-CoV-2, a partire dal primo coronavirus rilevato il 31 dicembre 2019 a Wuhan fino a tutti i ceppi che gli sono seguiti ai quattro angoli del mondo, dapprima in Inghilterra e ora in Africa, dopo l'alert di stato pandemico dell'OMS del 7 gennaio 2021, osservati dalla particolare angolazione delle loro complicanze neurologiche che, man mano, hanno finito per dimostrarsi un capitolo sempre più importante dell'infezione da COVID-19.

Come già indicato l'anno scorso dall'European Academy of Neurology fino a un terzo dei casi d'infezione presenta infatti complicanze neurologiche, con una distribuzione di prevalenza, incidenza e caratteristiche che inizialmente non appariva omogenea a causa della diversa provenienza delle fonti di segnalazione (ospedali vs territorio) e del differente approccio diagnostico applicato, ma che col tempo sono andate via via diventando sempre più puntuali.

Sempre nel 2020 l'EAN Neuro-Covid Task Force aveva messo a punto il registro internazionale ENERGY mirato sulle manifestazioni neurologiche da COVID ove far confluire attraverso un monitoraggio sistematico i dati europei d'infezioni sospette o confermate onde selezionare coorti maggiormente a rischio per tali complicanze attraverso una specifica cartella telematica clinico-epidemiologica denominata eCRF, acronimo di electronic Case Record

Form. Nell'indagine era inserita anche l'Italia rappresentata pure dal professor Alberto Priori dell'Università di Milano, l'autore del volume che presentiamo, il quale nel giugno di quello stesso anno ha avviato anche la prima indagine online italiana che ha fornito un'istantanea della prima fase pandemica del nostro Paese.

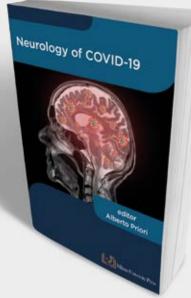
Attraverso un questionario messo a punto con i suoi collaboratori è stato chiesto a tutti i medici italiani di segnalare il riscontro di sintomi neurologici nei pazienti colpiti dal virus.

Hanno risposto oltre un centinaio di medici di 9 differenti specialità di 10 diverse regioni italiane e i risultati dell'indagine sono stati pubblicati tre mesi dopo sulla rivista PLOSone.

Fra i sintomi più frequenti inizialmente messi in luce dai medici italiani c'erano ageusia e anosmia, oltre a tremore, alterazioni della marcia, turbe visive, segni meningei, cefalea, crisi epilettiche, mialgie, facile affaticabilità, paralisi flaccida simil-poliomielitica ecc.

Un anno dopo gli stessi ricercatori milanesi hanno dimostrato anche il coinvolgimento del tronco-encefalo nella compromissione respiratoria dell'infezione, individuando nel vago a partenza dal tronco la via di comunicazione polmone-cervello, fornendone sia la dimostrazione clinica (riflesso glabellare vs corneale), sia neurofisiologica (elettromiografia), che immuno-isto-patologica, evidenziando come il danno dei centri respiratori tronco-encefalici fosse riconducibile ad aumento dei corpora amylacea e dell'espressione gliale lba-1.

Il volume Neurology of Covid-19, un e-book open access, edito ora dalla Milano University Press è la diretta conseguenza di tutto questo lavoro.



Chiama a raccolta i maggiori esperti di tutte le specialità neurologiche per lo più provenienti dalla Lombardia, la regione che per prima in Italia e in Europa ha subito il maggior impatto dell'infezione, maturando così la più lunga esperienza nel campo.

Partendo dai meccanismi fisiopatologici del coinvolgimento del sistema nervoso evidenzia le principali complicanze neurologiche, sia centrali che periferiche, fino a quelle che sono poi emerse anche nelle vaccinazioni sia nell'adulto che nel bambino.

Attraverso un puntuale excursus dei moderni approcci d'indagine, dalla telemedicina e alla neuro-imaging, descrive i principali quadri neurologici emersi in questo biennio di pandemia: da quelli neuromuscolari a quelli comiziali, neuropsichiatrici, da compromissione cognitiva, da stroke, nonché encefalomielitici o neuromuscolari.

Ogni capitolo, riccamente bibliografato, è corredato da un comment
critico della letteratura attualmente
disponibile su ognuno degli argomenti trattati, arricchito dalle esperienze personali maturate durante
la pandemia dal singolo autore che
è di volta in volta il referente del
capitolo trattato, creando una modalità di presentazione degli argomenti che rendono questo volume
un reference book innovativo per
ogni specialista impegnato nella
lotta alla pandemia.

A cura della redazione (Cesare Peccarisi)



no one is

forgotten

Rinforza la tua memoria. Accendi l'attenzione e le tue funzioni cognitive. La natura ti sostiene.



