



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE
COGNITIVE**

**GLI EFFETTI DEL COVID-19 SULLE FUNZIONI COGNITIVE
NEL PERIODO ACUTO E POST-COVID**

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Laureanda:

FABIANA SCIVOLETTO

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

*Alla mia famiglia,
per il sostegno, l'amore e la forza.*

INDICE

INTRODUZIONE; 5

CAPITOLO 1; 9

1.1 COVID-19: DAI PRIMI CONTAGI ALLA PANDEMIA GLOBALE; 9

1.2 NEUROCOVID: IL VIRUS E IL CERVELLO.; 13

CAPITOLO 2; 19

2.1 DEFICIT DELLE FUNZIONI COGNITIVE; 19

2.1.2 FUNZIONI ESECUTIVE; 19

2.1.2 MEMORIA; 20

2.2 DELIRIUM; 36

2.3 CLASSIFICAZIONE DEL DELIRIUM.; 40

CAPITOLO 3; 42

3.1 COVID E DEMENZE; 42

**3.2 GLI EFFETTI DELLA PANDEMIA SUI CAREGIVERS DI PAZIENTI CON DEMENZA;
43**

CAPITOLO 4; 62

4.1 CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE DEL COVID 19: LONG COVID; 62

4.2 DISTURBI PSICOLOGICI POST COVID; 65

CAPITOLO 5; 68

5.1 TRAUMI PSICOLOGICI E COVID; 68

5.2 ANALISI PSICOLOGICA POST COVID; 29

5.3 SINDROME DA POST-UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA ED AFASIE; 34

5.4 TRATTAMENTO PAZIENTI CON LONG COVID; 71

CONCLUSIONE; 72

BIBLIOGRAFIA; 73

SITOGRAFIA; 83

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo elaborato è quello di evidenziare l'analisi delle possibili conseguenze che la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus-2, meglio conosciuta come Covid-19, può avere a carico delle funzioni cognitive.

Del nuovo virus, si sono sin da subito rese note le problematiche respiratorie e le gravi conseguenze che queste potevano comportare.

All'inizio della diffusione del virus si pensava che gli unici organi bersaglio fossero i polmoni; tuttavia successivamente si è scoperto che anche altri organi come cuore, intestino, sistema nervoso centrale e periferico erano implicati nella malattia.

Le evidenze relative agli effetti che il Covid-19 può avere sul cervello non sono tante, ma grazie agli ultimi studi sono stati resi noti i meccanismi infiammatori che portano ad alterazioni cerebrali, in particolare quelli relativi alla tempesta di citochine responsabile di disturbi neurocognitivi (Chen et al., 2020).

All'inizio della pandemia l'unica modalità di contenimento del virus era la quarantena, in quanto medici e scienziati erano ignari delle conseguenze che il "nemico invisibile" poteva avere sul genere umano. La situazione di isolamento ha comportato la nascita di problemi psicologici in tutta la popolazione mondiale, ma allo stesso tempo è andata ad esacerbare disfunzioni cognitive in pazienti anziani a cui nel periodo pre-pandemia era

stata diagnosticata una forma di demenza. Per questo, nell'elaborato sono stati analizzati alcuni studi che evidenziano il peggioramento delle performance cognitive in pazienti con demenza durante il periodo della quarantena e in relazione a ciò è stata posta particolare attenzione al burden fisico e psicologico dei caregivers durante questo lasso di tempo.

La pandemia ha modificato il modo di vivere di ognuno di noi portando in molti casi a problemi psicologici. A sostegno di ciò, diversi studi hanno descritto l'insorgenza di patologie come il disturbo post-traumatico da stress, l'ansia, l'insonnia e i disturbi dell'umore come conseguenza della pandemia (Sheng et al., 2005).

La tesi è articolata in cinque capitoli. Nel primo capitolo verrà approfondita la storia dell'infezione, quindi dai primi casi registrati sino alla pandemia globale, la sintomatologia correlata all'infezione da Coronavirus e i processi infiammatori che provocano la sindrome infiammatoria multi-sistemica, la quale ha effetti sul funzionamento cerebrale (Heneka et al., 2020).

Il secondo capitolo tratterà gli effetti patologici che l'infezione da Covid-19 produce sulle funzioni cognitive, in particolare, le funzioni esecutive, memoria, attenzione e linguaggio. Il neurotropismo è una delle cause che può comportare delle alterazioni relative alle funzioni cognitive ma non solo, in quanto un possibile coinvolgimento del SNC può far emergere, soprattutto nei pazienti più anziani, il delirium che è una disfunzione

cerebrale coinvolta in vari disturbi, quali l'alterazione dell'umore, i disturbi emotivi ed i disturbi comportamentali.

Nel terzo capitolo, verranno analizzate le conseguenze che il Coronavirus ha sui pazienti con demenza. Pazienti geriatrici con diagnosi di demenze sono gli stessi che nella maggior parte dei casi fanno fatica ad agire nel rispetto delle regole dettate dal servizio sanitario (Suzuki et al., 2020). Sono stati presentati, dunque, alcuni studi che mettono in luce come il periodo di quarantena possa aver compromesso le funzioni cognitive di soggetti con demenza.

Un altro aspetto rilevante su cui verte la tesi è l'effetto che la pandemia ha avuto sui caregivers di pazienti con diversi tipi di demenza.

Il quarto capitolo tratterà della sindrome da Long Covid, termine che indica il perdurare dei sintomi associati al virus anche dopo l'effettiva guarigione dal Covid-19. Inoltre, un altro argomento presentato è quello relativo ai danni psicologici derivanti dal Covid, in particolare il PTSD (disturbo post-traumatico da stress), la depressione e l'ansia.

Nel quinto ed ultimo capitolo saranno evidenziate le sequele psichiatriche derivanti dal Covid-19.

È evidenziato che per quanto riguarda il trattamento Post Covid si debba seguire un approccio multidisciplinare che permetta di avere un follow-up personalizzato in base al paziente in questione.

CAPITOLO 1

1.1 COVID-19: DAI PRIMI CONTAGI ALLA PANDEMIA GLOBALE

Da più di tre anni ormai, la popolazione mondiale si trova a dover fronteggiare un'emergenza sanitaria che ha totalmente sconvolto e modificato il nostro modo di vivere.

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus-2 (Covid-19) è una nuova forma di coronavirus responsabile dell'epidemia che si è verificata nel 2019.

A causa della sua rapida diffusione e dell'assenza di informazioni sugli effetti che poteva avere sul corpo umano, il Covid-19 ha da subito messo in difficoltà medici e scienziati. La diffusione del Covid-19, settimo coronavirus in grado di contagiare l'uomo, è partita da Wuhan, una città situata nella zona centrale della Cina, dove si erano già diffusi altri virus di origine zootica.

Il coronavirus-2 così come la MERS-CoV (avutasi in Medio Oriente nel 2012) (Cui et al., 2019), (Heneka et al., 2020) e SARS-CoV diffusa in Cina tra il 2002-2003, sono considerati virus di origine zootica (Zhu et al., 2020), (Andersen et al., 2020), dovuti a una ricombinazione tra CoV di pipistrello e un secondo di origine sconosciuta. Una delle caratteristiche di questi virus è il diffondersi mediante trasmissione diretta e di contatto. È stato scoperto che i pipistrelli sono portatori di 30 coronavirus (Wong et al., 2019), la maggior parte dei quali ancora sconosciuti all'uomo. Vari studi hanno dimostrato che il Covid-19 somiglia per il 96% al SARS-CoV dei pipistrelli e per questo si è ritenuto

probabile che essi fossero la causa dell'espansione del virus (Zhou et al., 2020).

Un'ulteriore fonte zootica identificata è stata quella del pangolino, il quale ha una somiglianza genomica del circa 85% con il Covid.

Il Sars-CoV-2 e gli altri due tipi di virus sopracitati appartengono al gruppo beta-coronavirus proveniente dai mammiferi, tra cui anche i pipistrelli, e provocano gravi o letali malattie nell'uomo, a differenza dei virus del gruppo alfa, delta o gamma coronavirus che derivano da animali come uccelli e maiali e che provocano effetti molto blandi per l'uomo (Velavan et al., 2020).

Il 12 Dicembre 2019 sono stati registrati i primi quattro casi di Covid-19, inizialmente identificati come pazienti con una forma di polmonite dall'eziologia sconosciuta (Zhu et al., 2020). L'ipotesi principale relativa al luogo di infezione era il mercato del pesce di Wuhan. Questa teoria è stata presa in considerazione sempre più seriamente a seguito dei numerosi casi di infezione dal virus dopo la visita al mercato. Il 31 Dicembre 2019, le autorità cinesi hanno inviato all'OMS il primo allarme. Il virus si è espanso molto rapidamente anche al di fuori della nazione cinese e a partire dal 13 gennaio sono stati registrati dei casi in Thailandia e il 20 gennaio a Washington. Lo stato di allerta per una pandemia globale è stato dichiarato l'11 marzo 2020 (World Health Organization, 2020). La pandemia si è espansa in tutti i paesi del mondo e nel giugno del 2020 si sono registrati più di 7 milioni di casi e 400mila morti a livello mondiale.

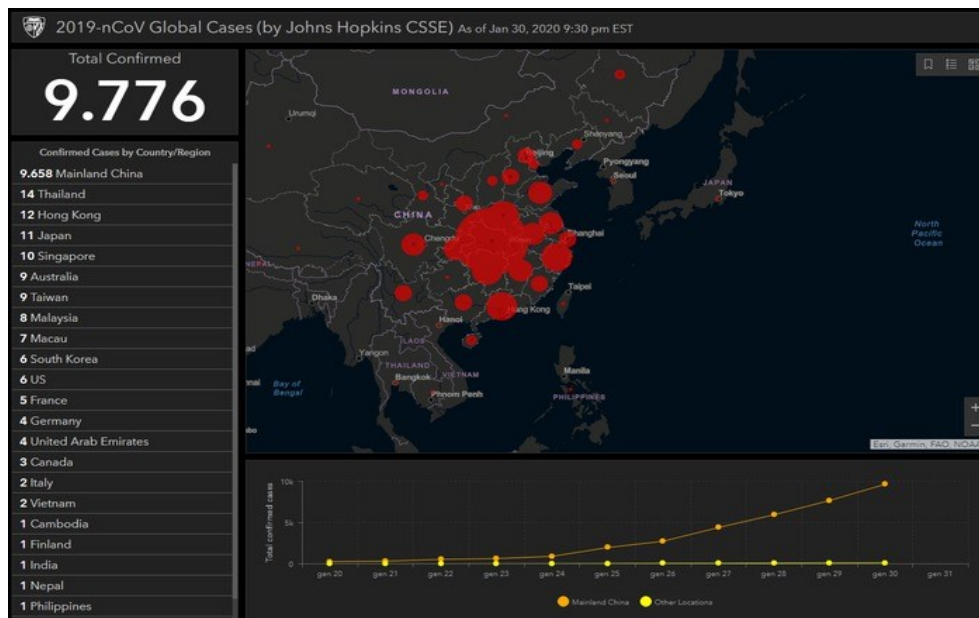


Figura 1: mappa dell'epidemia da 2019-nCoV elaborata dall'Università Johns Hopkins e aggiornata al 31 gennaio 2020 (fonte: Johns Hopkins University), ANSA.

Per quanto riguarda la trasmissione del virus, l'OMS ha dichiarato che il Covid-19 si può trasmettere per mezzo di gocce respiratorie o per contatto indiretto (Carlos et al., 2020), (Chang et al., 2020), (Wang et al., 2020). Nel primo caso, le goccioline respiratorie infettano per contatto diretto, per esempio quando un soggetto si trova a meno di un metro di distanza rispetto alla persona infetta. Tuttavia, la trasmissione può avvenire per vie indirette, per esempio, toccando superfici che potrebbero contenere goccioline espulse dalla persona infetta.

La fase sintomatica si presenta con febbre, tosse, mialgia¹ e insufficienza respiratoria (Guan et al., 2020). Altri sintomi correlati possono essere mal di gola, mal di testa, brividi, nausea, vomito, diarrea e congestione congiuntivale. Il Covid-19, tra le varie problematiche causate a livello fisico provoca anche una serie di infezioni del tratto respiratorio umano tra cui rientra la sindrome da distress respiratorio grave.

Il decorso del virus comporta l'innalzamento dei valori delle citochine² provocando quella che viene chiamata sindrome infiammatoria multi-sistemica (Huang et al., 2020). La flotta di citochine infiammatorie va a provocare, oltre ai danni fisici, anche effetti a livello psicologico e neuropsicologico. All'inizio della pandemia l'attenzione era stata rivolta prevalentemente alle sindromi respiratorie causate dal virus, ma successivamente sono emerse ulteriori problematiche relative all'aspetto neuropsicologico.

¹ Mialgia: comunemente definita come dolore muscolare.

² Citochine: molecole proteiche prodotte da vari tipi di cellule nel mezzo circostante.

Classificazione clinica del COVID-19 (Wu, Mcgoogan, 2020):

- Lieve\moderata: caratterizzata dalla presenza o meno di polmonite
- Grave: caratterizzata da sintomi quali dispnea ³, frequenza respiratoria superiore a 30 respiri al minuto (negli adulti in condizione di salute non patologica è di circa 12-16 respiri al minuto), saturazione di ossigeno inferiore al 93% (normalmente la saturazione dell'ossigeno oscilla tra il 97% e il 99%);
- Critica: è presente insufficienza respiratoria, shock settico e\o disfunzione\insufficienza multiorgano.

1.2 NEUROCOVID: IL VIRUS E IL CERVELLO.

Recenti studi hanno esposto il concetto del neuro-COVID, il quale richiede l'intervento degli psicologi in ambito neuropsicologico. Da più recenti osservazioni, si è notato che il Covid-19 oltre a causare disfunzioni a livello respiratorio, può attaccare altri organi bersaglio come cuore, intestino, Sistema Nervoso Autonomo o Centrale.

³ Dispnea: sensazione di respirazione difficile, forzata ed accompagnata da una sofferenza soggettiva, dovuta all'aumento del lavoro respiratorio.

Numerosi sono stati i casi in cui si è visto come alcuni soggetti, pur essendo effettivamente stati contagiati, al tampone molecolare risultavano essere negativi; questo può accadere in particolar modo quando il virus si focalizza nel cervello.

Tra i primi studi fatti in Cina è emerso che tra i contagiati era molto frequente la comparsa di sintomi neuropsichiatrici e nell'80% dei casi questi erano correlati alla comparsa di sintomi psicosensoriali come la perdita dell'olfatto e del gusto. Inoltre, sono stati frequenti casi di ictus, epilessie o stati confusionali.

I lunghi periodi di ipossia da desaturazione ⁴dovuti alla malattia e il tropismo del virus ⁵ sono elementi che vanno a determinare le alterazioni delle funzioni cognitive a livello del Sistema Nervoso Centrale.

Tra i sintomi più comuni si verifica la perdita dell'olfatto, questo è dovuto al fatto che il virus, a causa delle sue particolari caratteristiche, si fa strada attraverso il trasporto assonale retrogrado ⁶ lungo i nervi cranici, in particolare il nervo olfattivo, arrivando sino alla barriera ematoencefalica e un'alterazione di quest'ultima potrebbe portare l'insorgenza di encefalopatie necrotizzanti acute (Mehta et al, 2020). L'encefalopatia è la causa principale dello sviluppo di disturbi delle funzioni cognitive derivanti dal Covid (Filatov et al., 2020).

⁴ Ipossia da desaturazione: abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue.

⁵ Tropismo del virus: processo di riconoscimento delle strutture bersaglio che determina quali cellule possono essere infettate dal virus.

⁶ Trasporto assonale retrogrado: trasporto assonico che parte dalle terminazioni assoniche e va verso il corpo cellulare.

In base alla gravità della manifestazione del Covid, si possono osservare diverse caratteristiche cliniche. In pazienti con Covid di lieve entità solitamente non si ha desaturazione o dispnea; se l'entità è moderata si osservano segni di polmonite e la saturazione dell'ossigeno si aggira tra il 94% e il 98%; nei casi più gravi si ha un aumento degli atti respiratori, la saturazione scende al 93% e si ha la presenza di polmonite interstiziale; se l'entità si presenta come critica si interviene attraverso ventilazione meccanica. Nel primo caso, Covid di lieve entità, non si registrano casi di disturbi relativi al SNC, mentre nelle altre casistiche molto spesso ci possono essere disturbi di questo genere a causa della desaturazione e della dispnea, che provocano danni al metabolismo cerebrale. (Carda et al., 2020).

Per comprendere a pieno questa patologia è fondamentale il concetto di neurotropismo, ovvero la tendenza di determinati agenti morbosi a localizzarsi nel tessuto nervoso (Kwong et al. 2020), (Valiuddin et al., 2020).

Il neurotropismo può seguire tre percorsi differenti (Arabi et al, 2015):

- Accesso neuronale retrogrado attraverso i nervi periferici (Mullol et al., 2020);
- Attraverso diffusione ematogena che provoca l'infezione diretta delle cellule endoteliali (Miners, 2020);

Attraverso l'infiltrazione di cellule infette (Iadecola et al., 2020), (Desforges et al., 2020), (Zhou et al., 2020).

Precedentemente è stato messo in luce il fatto che la perdita del gusto e dell'olfatto sono due sintomi molto presenti nei pazienti Covid (Hornuss et al. 2020), (Dawson et al., 2020), (Mullol et al., 2020).

Sono emerse prove che questo sintomo sia dovuto all'infezione dell'epitelio mucoso e del bulbo olfattivo da parte di questi agenti patogeni (Mehraeen et al., 2020). La mucosa si trova nelle cavità nasali, le riveste e le mantiene umide grazie alla presenza delle ghiandole che producono muco. Tali ghiandole sono costituite da un epitelio superficiale che può essere semplice, pluristratificato o a cellule di transizione, in cui si trovano le cellule mucipare che producono muco. L'invasione da parte del virus può essere attribuita al recettore di superficie ACE2 e della proteasi transmembrana Serina che va a scindere la proteina spike di SARS-CoV-2 e facilita la fusione tra le cellule virali e le membrane cellulari (Brann et al., 2020), (Dong et al. 2020).

La proteina ACE2 (enzima 2 convertitore dell'angiotensina) è quella che consente al virus di infettare le cellule umane. Questa proteina rappresenta la porta di ingresso per il Covid-19 che successivamente andrà ad infettare le cellule presenti. Per legarsi all'ACE2 e infettare le cellule umane, il Covid sfrutta una proteina presente in superficie. L'infezione si diffonde a partire dal bulbo olfattivo fino a determinate regioni cerebrali come la corteccia entorinale⁷ e l'ippocampo (Zhou et al., 2020), (Netland et al., 2008). Queste

⁷ Corteccia entorinale: è una parte della formazione dell'ippocampo. Essa è localizzata in maniera bilaterale nelle regioni mediali del lobo temporale.

ultime sono strutture importanti per alcune funzioni cognitive, come quelle mnestiche relative alla memoria episodica, che una volta intaccate possono portare a disfunzioni durature.

L'ACE2 agisce come recettore funzionale per il Covid (Kuhn et al., 2006) e regola la normale funzione cerebrale, in quanto stimola l'attività del fattore neurotrofico derivato dal cervello (Zheng et al., 2014). Il fattore neurotrofico attenua la risposta della microglia (Wu et al., 2020) ed inoltre ha un importante ruolo nell'infiammazione neuronale (Joosten et al., 2004); dunque, bassi livelli di fattore neurotrofico sono associati a deterioramento cognitivo sia nell'uomo che negli animali (Wu, et al. 2020), (Ng TKS, et al., 2019), (De Pins et al., 2019).

Inoltre, è stato osservato che la memoria di lavoro e l'attenzione possono essere influenzati dal TNFalfa (fattore di necrosi tumorale) ⁸ e dal IL-1b (interleuchina 1 beta) ⁹, in quanto entrambi possono andare ad interrompere la normale funzionalità dei neuroni coinvolti (Tancredi et al., 1992).

⁸ TNFalfa: citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica e nella stimolazione della reazione nella fase acuta dell'infezione; regolatore delle cellule del sistema immunitario.

⁹ Interleuchina 1 beta: favorisce processi infiammatori in risposta ad infezioni batteriche.

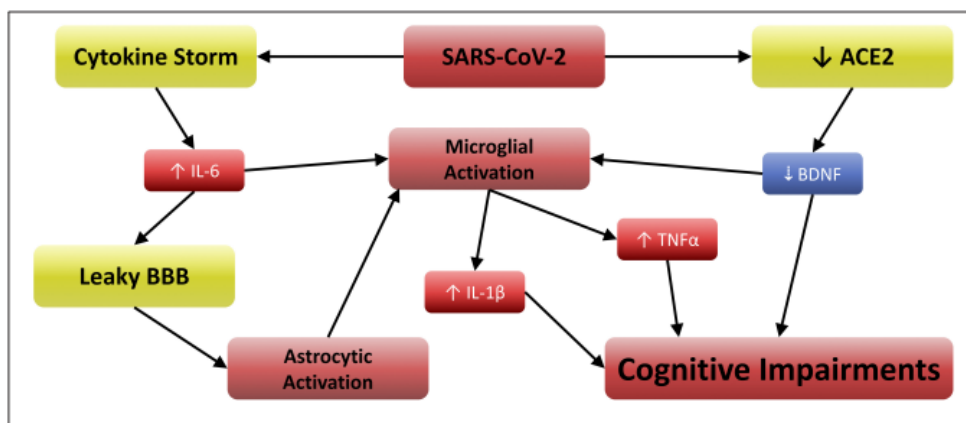


Figura2: Neurobiological model for the etiology of COVID-19 related cognitive impairments.

Un'altra modalità di trasmissione del virus è quella per trasporto ematogeno. Questa tipologia di trasporto provoca un accesso diretto alle regioni cerebrali e ne consegue l'insorgenza di danni. Esistono prove empiriche a favore di questa ipotesi, in quanto sono state rilevate tracce del virus nei campioni di sangue di molti pazienti Covid (Zhou et al., 2020). Inoltre, il neurotropismo può essere presente in maniera latente e causare danni a livello neurologico e cognitivo che possono manifestarsi a lungo termine (Kumar et al., 2021).

CAPITOLO 2

2.1 DEFICIT DELLE FUNZIONI COGNITIVE:

Molti studi dimostrano che è frequente osservare tra i pazienti Covid un'alterazione delle funzioni cognitive come disturbi della memoria, delle funzioni esecutive, deficit dell'attenzione, disturbi del linguaggio; in particolar modo è emerso che i pazienti più anziani con Covid ad entità severa mostrano stati confusionali (Filatov et al., 2020). A partire dall'Aprile 2020, lo "stato confusionale" è stato categorizzato come un sintomo clinico associato al Covid, le cui sindromi principali riguardano l'alterazione acuta della personalità, del comportamento e della cognizione o coscienza (Varatharaj et al., 2020).

2.1.2 FUNZIONI ESECUTIVE

Le funzioni esecutive sono sotto il controllo delle aree corticali superiori ed hanno il compito di controllare e pianificare i comportamenti finalizzati. Grazie alle funzioni esecutive è possibile fare un piano strategico ed anche sequenziare le azioni da mettere in atto per il raggiungimento di un determinato scopo o al contrario di inibire ulteriori comportamenti non associati al raggiungimento di un obiettivo.

Tra le aree deputate al controllo delle funzioni esecutive vi è la corteccia associativa del lobo frontale, la quale viene divisa in tre unità principali:

- Corteccia dorso-mediale: è importante per quanto riguarda la memoria di lavoro e per avere sempre chiaro lo scopo del comportamento;
- Corteccia mesiale: integra aspetti emotivo-motivazionali che aiutano nel proseguimento dell'azione;
- Corteccia orbitaria: permette di inibire sia il comportamento che la spinta istintuale.

Una lesione del lobo frontale può comportare conseguenze negative nel controllo delle funzioni esecutive, le quali diventano evidenti nel momento in cui i soggetti si trovano a dover elaborare nuove strategie di azione.

2.1.2 MEMORIA

La memoria è il processo coinvolto nella ritenzione, recupero ed utilizzo delle informazioni riguardanti gli stimoli, le immagini, gli eventi, le idee, e le competenze, quando le informazioni originarie non sono più presenti. Essa è attiva ogni volta che una qualche esperienza passata produce un effetto sul modo in cui pensiamo o ci comportiamo nel qui e ora (Goldestein, 2019).

La memoria e il suo funzionamento dipendono da ulteriori abilità cognitive come attenzione, percezione e in generale tutte quelle funzioni che hanno a che fare con l'intelligenza.

La memoria si può dividere in:

- Memoria a breve termine: trattiene pochi item (dai 4 ai 7) per circa 15 secondi;
- Memoria di lavoro: manipola le informazioni prima che esse siano inviate alla memoria a lungo termine;
- Memoria a lungo termine: mantiene le informazioni attive in memoria per anni, decenni e alcune per tutta la vita.

Il TNFalfa e la IL-1b sono considerate due componenti che comportano deficit alla memoria di lavoro ed inoltre, i recettori dell'interleuchina 1 beta sono particolarmente concentrati nei compartimenti postsinaptici dei neuroni dell'ippocampo, rendendo questa struttura cerebrale vulnerabile all'IL-1beta. Tutto questo causa un'interruzione del potenziamento a lungo termine, caratteristica fondamentale della memoria che permette l'apprendimento (Pireto et al., 2019).

Successivamente, saranno presentati alcuni studi, i quali dimostrano che pazienti con delirium presentano deficit relativi alla memoria a breve e a lungo termine.

Uno studio condotto da un'equipe francese ha mostrato che quasi un quarto dei pazienti affetti da Covid con Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (Helms et al., 2020), (Asadi-Pooya e Simani, 2020) presentavano deficit delle funzioni esecutive.

Il Covid-19, così come altre malattie infettive come l'HIV, sembra influenzare il decadimento di alcune funzioni cognitive a prescindere dalla gravità

dell'infezione. Tra le funzioni cognitive più intaccate ci sono la memoria e l'attenzione (Kanmogne et al., 2020), (Raper et al., 2020).

Uno studio di Almaria et al. condotto su un campione di 35 pazienti, che avevano contratto il Covid a diversi gradi di gravità, ha dimostrato che i pazienti che presentavano un massiccio deterioramento delle funzioni cognitive erano quelli che durante il periodo di malattia avevano avuto bisogno di ossigeno. È stato inoltre dimostrato che le funzioni cognitive maggiormente intaccate erano quelle relative alla memoria, alle funzioni esecutive ed all'attenzione.

Questo risultato mostra come il periodo di ipossia, che causa una sofferenza cerebrale, abbia un reale impatto sulle funzioni cognitive anche a lungo termine.

Una raccolta di dati presentati al Congresso dell'Accademia europea di neurologia, avanzata da Massimo Filippi professore del San Raffaele di Milano, mostra che 1 paziente Covid su 5 ha sviluppato un disturbo post traumatico da stress e il 16% di essi ha successivamente presentato sintomi depressivi.

Sono state effettuate scansioni cerebrali eseguite con Risonanza magnetica per poter indagare eventuali deficit neuro-cognitivi in questi pazienti; è emerso che il 53% dei pazienti, come conseguenza al contagio da Covid-19, ha sviluppato dei deficit delle funzioni cognitive.

In tabella è mostrata la percentuale di pazienti che hanno sviluppato dei deficit nei vari domini cognitivi tra cui: funzioni esecutive, memoria, funzionalità visuo-spaziale.

Deficit delle funzioni esecutive	16% dei pazienti
Deficit visuo-spaziali	6% dei pazienti
Deficit della memoria	6% dei pazienti
Combinazione tra i possibili deficit sopra citati	25% dei pazienti

Da un'analisi di follow-up 10 mesi dopo la guarigione dai sintomi emerge una diminuzione dei deficit associati ai disturbi cognitivi, ma per quanto riguarda il disturbo post traumatico da stress e la depressione sembrano perdurare anche oltre 10 mesi dalla guarigione.

Uno studio condotto da Alemanno (Alemanno et al., 2021) ha analizzato le funzioni cognitive su pazienti nella fase post-acuta, dopo un mese dalle dimissioni. È stato utilizzato il test di Montreal Cognitive Assessment (MoCA), il quale ha dimostrato che l'80% dei pazienti aveva subito deficit cognitivi, in particolare relativi al dominio del linguaggio, della memoria e delle funzioni esecutive (Amalakanti et al., 2021).

Helms, nell'articolo *“Caratteristiche neurologiche nell'infezione grave da SARS-COV-2”*, ha mostrato che, a seguito della dimissione dall'unità di terapia intensiva, il 33% dei pazienti accusava sindromi disesecutive

caratterizzate da disattenzione, disorientamento e movimenti disorganizzati in risposta a comandi (Helms et al., 2020).

Un'analisi condotta con PET ha mostrato che esiste una correlazione tra ipometabolismo frontoparietale dominante con punteggi MoCA più bassi, soprattutto nei domini che riguardavano la memoria verbale e le funzioni esecutive.

Un ulteriore studio, condotto da Hampshire (Hampshire et al., 2021), ha confrontato pazienti che avevano contratto l'infezione da Covid con un gruppo di controllo. Si sono cercate associazioni tra gravità dei sintomi, funzioni cognitive, livello di istruzione, età, sesso e condizioni mediche preesistenti. Su 12,689 pazienti che avevano sospettato di essere stati contagiati solo 32 hanno ricevuto diagnosi di un test positivo e 192 sono stati ricoverati. È emerso che i soggetti che avevano contratto il Covid con entità lieve e i soggetti che erano stati ricoverati mostravano effetti peggiorativi nei test di ragionamento verbale, di pianificazione e di attenzione spaziale. Un elemento fortemente predittivo per lo sviluppo di deficit cognitivi è la gravità della sindrome respiratoria durante l'infezione.

Uno studio condotto su 100 pazienti non ospedalizzati con età media di 43 anni ha mostrato che l'80% di questi soggetti riferiva di aver avuto la cosiddetta nebbia cerebrale durante l'infezione da covid e alcuni di questi sintomi si erano risolti dopo la guarigione, ma molti altri perduravano anche dopo di essa. Ad un sottogruppo del campione è stato somministrato il National Institutes of Health (NIH) test per valutare le funzioni esecutive,

l'attenzione, la memoria e la velocità di elaborazione. Dai risultati è emerso che il 53% dei partecipanti presentava dei deficit relativi alla memoria a lungo termine e all'attenzione.

Un ulteriore studio ha reclutato 421 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni attraverso associazioni studentesche e piattaforme social, nel Regno Unito, Irlanda, Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda e Sud Africa. Tra i soggetti coinvolti, 181 avevano contratto il Covid, 185 no e 55 soggetti un'infezione che non pensavano potesse essere Covid, ma dai sintomi manifestati poteva esserlo. Di coloro che avevano avuto il Covid, 42 si erano totalmente ripresi, 53 avevano continuato ad accusare dei sintomi sia lievi che moderati e gli altri 66, invece, manifestavano sintomi gravi. Al campione è stato somministrato un test per raccogliere dati demografici e dati riconducibili a comportamenti relativi alla salute e alla loro storia medica. I partecipanti dovevano svolgere sei compiti cognitivi quali: il test di smistamento del Wisconsin, il test di memoria associativa pittorica, il test di fluidità nelle categorie, il test di memoria di riconoscimento dell'elenco di parole, il test di rotazione mentale e il test del conteggio dei numeri.

Per quanto riguarda il test di memoria di riconoscimento dell'elenco di parole, sono state presentate un totale di 32 parole ai soggetti una per volta. Il compito era di memorizzarne il maggior numero possibile considerando che sedici parole erano già state mostrate mentre le altre sedici erano nuove e i soggetti dovevano riferire quelli dell'elenco originale. Come variabili

dipendenti si sono considerate le percentuali di risposte corrette e i tempi di reazione.

Per il test di memoria associativa pittorica, i soggetti dovevano memorizzare una serie di 17 coppie di articoli da cancelleria e cibo mostrate nello schermo per 3 secondi. Le prove totali erano 15 e il richiamo in memoria degli oggetti mostrati si attuava subito dopo. In ogni prova venivano mostrati degli articoli di cancelleria e si chiedeva ai partecipanti di selezionare l'articolo tra le nove opzioni possibili. Come variabile dipendente si considerava la percentuale di risposte corrette e il tempo di reazione.

Nel test di fluidità, ai partecipanti è stata presentata la categoria Animali e loro dovevano riferire ogni esempio che potesse entrare a far parte della categoria entro un minuto. Le parole sono state inserite in una casella di testo, i partecipanti scrivevano sei parole ed infine queste scomparivano.

Nel test di rotazione mentale, sono state mostrate ai partecipanti delle immagini astratte e loro dovevano scegliere tra le opzioni quale poteva corrispondere all'immagine ruotata.

Il test del Winsconsin ha come scopo la valutazione del cambio di attività e di inibizione. I partecipanti dovevano abbinare una carta a una delle altre quattro mostrate a seconda di alcune caratteristiche come forma, colore o numero. I partecipanti dovevano trovare la regola per abbinarle da soli e dopo qualche prova la regola di abbinamento cambiava.

Nel test del conteggio dei numeri è stata presentata una griglia in cui era presente una numerazione composta da zero e uno; lo scopo dei

partecipanti era contare gli zero con un range di tre tentativi per completare il compito correttamente.

Il test di ragionamento relazionale prevedeva la presentazione ai partecipanti di una matrice di immagini, di cui una mancante. Lo scopo era quello di selezionare, tra quattro opzioni possibili, l'immagine da inserire nello spazio vuoto.

Le variabili dei compiti cognitivi erano suddivise in due gruppi: da una parte il linguaggio e la memoria, dall'altra le funzioni esecutive.

Dai risultati è emerso che il gruppo Covid aveva ottenuto dei punteggi significativamente peggiori nel test della memoria rispetto al gruppo No Covid. Le prestazioni di chi era stato contagiato erano significativamente inferiori così come i loro tempi di reazione risultavano essere più lenti rispetto al gruppo No Covid. Prestazioni peggiori del gruppo Covid si sono registrate anche nel test di memoria associativa pittorica. Nel test del Winsconsin non sono emerse significative differenze, a parte per una maggiore estensione dei tempi di reazione del gruppo Covid rispetto al gruppo No Covid.

Per quanto riguarda la memoria sono state trovate significative differenze tra i sottogruppi, sia in riferimento alla percentuale delle risposte corrette sia per quanto riguarda i tempi di reazione. I soggetti con punteggi peggiori degli altri erano coloro che avevano presentato una maggiore gravità dei sintomi. Per quanto riguarda il test del riconoscimento dell'elenco delle

parole e quello della fluenza si osserva una minor percentuale di risposte corrette per il gruppo Covid.

In questo campione è stato rilevato che, tra i soggetti che presentavano ancora sintomi, il 77,8% ha segnalato difficoltà di concentrazione, il 69% ha accusato brain fog, il 67,7% ha accusato dimenticanza e il 43,4% ha mostrato disfluenza semantica che si manifestava nel dire o digitare parole sbagliate. È stato dimostrato che i soggetti che avevano riferito dimenticanza e nebbia cerebrale avevano ottenuto un punteggio ridotto nel dominio della memoria complessiva. I soggetti con disturbi nel dominio del linguaggio hanno ottenuto punteggi più bassi nel test della fluenza, soprattutto per quanto riguarda la percentuale di risposte corrette.

La nebbia cerebrale non è solo associata a performance mnemoniche ridotte, ma anche a punteggi inferiori nel test della fluenza verbale e nel riconoscimento delle parole.

Infine, le performance dei soggetti che accusavano difficoltà di concentrazione risultavano essere significativamente inferiori nel test della fluenza.

Questi risultati permettono di concludere che vi sono delle differenze significative tra il funzionamento cognitivo di pazienti che hanno contratto il Covid-19 e soggetti di controllo che non sono mai stati contagiati. Nello studio è stata mostrata una correlazione tra la gravità dei sintomi e le performance che i soggetti hanno avuto nei test di memoria verbale, a sostegno del fatto che questa tipologia di memoria risulta essere in parte

compromessa. È dunque possibile affermare che nel gruppo dei pazienti Covid si osservano difficoltà nel linguaggio e nella memoria, specificatamente nel richiamo e nella memoria verbale, che molto spesso sono correlate anche a deficit auto-riferiti.

2.2 ANALISI NEUROPSICOLOGICA POST COVID

L'ospedale dell'Università di Medicina di Zhejiang ha condotto uno studio il cui campione era formato da 29 pazienti di età compresa tra i 30 e i 64 anni, di cui 18 di sesso maschile e 11 di sesso femminile, aventi istruzione almeno pari alla licenza media e tutti guariti dal covid. I ricercatori hanno escluso dallo studio tutti i pazienti che avevano vissuto una condizione di malattie mentali, soggetti che assumevano antidepressivi, antipsicotici, droghe, persone che avevano avuto episodi di tentato suicidio, donne in gravidanza o pazienti con problemi di udito o di vista.

Ai partecipanti vennero somministrati diversi test neuropsicologici che andavano a misurare il livello di funzionamento di vari domini, tra cui memoria, attenzione, processi del linguaggio, funzioni esecutive e abilità percettive.

I test utilizzati sono:

- *Trail Making Test (TMT)*: importante per l'analisi della scansione visiva e del movimento. La richiesta posta ai partecipanti era quella di disegnare delle linee in modo da collegare rapidamente, in ordine

crescente, dei cerchi numerati. Per farlo si avevano a disposizione circa 300s durante i quali l'esaminatore registrava quanti errori venivano commessi prima di concludere il test.

- *Sign Coding Test (SCT)*: utilizzato per analizzare la percezione visiva, il movimento degli occhi e la memoria. I partecipanti dovevano comparare delle sagome, selezionare dei numeri che erano associati a diversi simboli e riempire degli spazi. Il punteggio totale assegnato al test viene ricavato sottraendo i numeri degli errori a quello delle risposte corrette e il limite di tempo massimo è pari a 90s. Ad ogni risposta corretta viene assegnato un punto e il punteggio massimo è pari a 110.
- *Continuous Performance Test (CPT)*: ha come scopo la misura dell'attenzione selettiva, dell'attenzione continua e degli impulsi. Il test si compone in tre parti: nella prima parte venivano mostrati ai partecipanti una serie di immagini di animali e il compito era quello di premere un tasto con su scritto "STESSO" se le immagini successive a queste erano simili alle immagini precedenti. Nella seconda parte venivano sempre mostrate delle immagini di animali ma questa volta in coppia e i partecipanti dovevano premere il tasto nel momento in cui le immagini successive mostravano una coppia di animali simile alle precedenti. Nella terza parte del test il numero degli animali mostrati era pari a tre e, come in precedenza, si doveva premere il tasto nel momento in cui le immagini successive erano similari alle

precedenti. In questo test vengono misurate sia il numero di risposte corrette, sia le risposte sbagliate, sia la mancata risposta ed inoltre viene rilevato il tempo di risposta delle tre prove.

- *Digital Span Test (DST)*: ha come scopo la misurazione della concentrazione, della memoria istantanea e della resistenza alle distrazioni. Questa batteria include un test che valuta la capacità dei partecipanti di contare sia in ordine crescente sia in ordine decrescente. Veniva assegnato un punto quando il compito veniva ben eseguito e zero se il compito non veniva superato.

Dai risultati dei test neuropsicologici, basati sulle batterie sopra citate, è emerso che i pazienti COVID avevano ottenuto un punteggio relativo alle risposte corrette inferiore nel test CPT rispetto ai controlli, soprattutto nella seconda e nella terza parte del test. Inoltre, in queste due sezioni del test CPT risultavano esserci un numero elevato di risposte mancanti rispetto al gruppo di controllo e il tempo impiegato per completare tutto il test risultava essere superiore per i pazienti COVID-19.

Per quanto riguarda invece i test TMT, SCT e DST non sembravano esserci significative differenze tra i due gruppi.

I risultati di questo studio, in particolare grazie al test CPT, hanno evidenziato che i pazienti COVID-19 presentano disfunzioni nel dominio dell'attenzione sostenuta (Zhou et al., 2020). Un'ulteriore correlazione è stata trovata tra alti livelli proteina C reattiva (PCR) e il tempo di reazione al test CPT (Zhou et al., 2020). Questi alti livelli di CRP possono segnalare la presenza di

un'infezione. Inoltre, è emerso che il livello sierico CRP presenta correlazioni con deficit di fluency verbale e delle funzioni esecutive (Vintimilla; et al.; 2019) ed inoltre sembra che i livelli di CRP aumentino il rischio di depressione, soprattutto quando questo si presenta con polmoniti croniche ostruttive (Xu, 2018).

La revisione sistematica che segue è stata prodotta dal CINAHL Plus, MEDLINE, EMBASE e dall' APA PsycINFO e sono stati inclusi sette studi che riportano la presenza di disturbi cognitivi.

I soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati scelti sulla base di alcuni criteri di inclusione ed esclusione. Per quanto riguarda i criteri di inclusione, i partecipanti dovevano aver contratto il virus e questo doveva essere accertato tramite marcatori biologici, analisi anticorpali del sangue, del liquido cerebrospinale e da eventuali tamponi orofaringei; i partecipanti dovevano avere almeno 18 anni.

Il Covid-19 comporta l'aumento delle citochine, in particolare dell'interleuchina-6 e del TNF-alpha (Mullol et al., 2020), (Poduri et al.; 2020) i quali conducono ad una diminuzione della vitamina D3. Le citochine IL-6 e il TNF-alpha possono attraversare la barriera ematoencefalica e attivare la microglia¹⁰ (Akrouit et al., 2009). Queste cellule se attivate rilasciano citochine i cui recettori sono molto concentrati nelle zone post-sinaptiche dei neuroni dell'ippocampo. Questo comporta una vulnerabilità

¹⁰ Microglia: cellule relativamente piccole, sono le opposte della macroglia, hanno forma diversa e un nucleo oblungo. Si spostano all'interno del cervello e anche se normalmente sono presenti in piccole quantità, esse si moltiplicano in caso di danni al cervello.

dell'ippocampo all'interleuchina-1beta e al TNF-alpha, capaci di interrompere il potenziamento a lungo termine (Prieto et al., 2019). I domini delle funzioni cognitive risultano essere particolarmente alterati nei casi di delirio, deficit molto attenzionato nei pazienti che risultano aver avuto alterazioni cognitive durante o post covid (Zhou et al., 2020). In questo caso si parla di sindrome disesecutiva, la quale è caratterizzata da disattenzione, disorientamento e movimenti poco organizzati in risposta ad un comando (Ardila et al., 2020). In questa sindrome si ha una diminuzione della capacità di giudizio, di pianificazione e di insight¹¹.

In questa tipologia di studi è possibile incorrere ad alcune limitazioni, in particolare relative al fatto che i pazienti affetti da Covid-19 vengono trattati con sedativi o altri medicinali che possono avere effetti sui domini cognitivi. Da tali studi, infatti, è emerso che la cloroquina e l'idrossicloroquina possono essere causa di sintomi psicotici ed irritabilità (Manzo et al., 2017). Altre correlazioni sono state trovate tra l'uso di tocilizumab con il mal di testa ed eventi quali ictus (Jewell et al., 2016).

In un recente studio di ricerca condotto su un campione formato da pazienti Covid con sintomi neurologici sottoposti a neuroimaging, è emerso che nel 34% dei casi i soggetti presentavano lesioni cerebrali, sicuramente causate dal virus; tra queste lesioni, quelle che risultavano essere le più frequenti tra i pazienti erano quelle sottocorticali, che implicavano strutture come il

¹¹ Insight: capacità di vedere dentro una situazione o dentro sé stessi e di avere consapevolezza delle proprie emozioni o sentimenti.

talamo, l'ipotalamo, l'ippocampo, l'amigdala, i gangli della base, il collicolo superiore, il pulvinar, il ponte e la sostanza bianca la quale è composta da fasci di fibre nervose che uniscono l'encefalo¹² e il midollo spinale¹³.

2.3 SINDROME DA POST-UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA ED AFASIE.

La sindrome post-unità di terapia intensiva, conosciuta come PICS, conduce il paziente ad avere riduzioni delle capacità fisiche, miopatia, neuropatia, perdita di massa muscolare, deficit di natura emotiva e mentale (Marra et al., 2020). Alcuni studi hanno dimostrato che lo sviluppo della PICS è molto comune nei pazienti Covid. Questa sindrome sembra avere una correlazione con il deterioramento della comunicazione cognitiva osservata nei sopravvissuti al Covid. In particolare, vi sono casi di afasia o disturbo della comunicazione dell'emisfero destro.

¹² Encefalo: parte del sistema nervoso centrale completamente contenuto all'interno della scatola cranica, che si sviluppa a partire da tre vescicole del primitivo tubo neurale: proencefalo (da cui evolve telencefalo e diencefalo), mesencefalo, romboencefalo (da cui originano cervelletto, bulbo e ponte). Esso è costituito dal cervello (diviso in telencefalo e diencefalo), dal tronco encefalico (le cui parti sono mesencefalo, ponte, bulbo) e cervelletto.

¹³ Midollo spinale: porzione extracranica del SNC, collocata all'interno del canale vertebrale. Da origine insieme ai nervi spinali al sistema nervoso periferico.

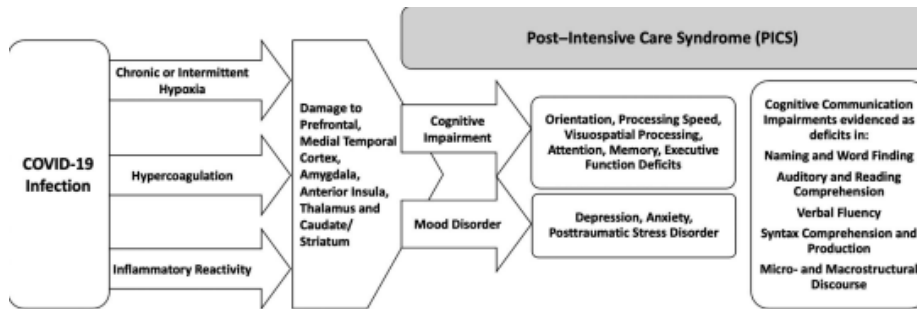


Figura 3: The syndrome likely to be seen following critical care for COVID-19 infections, post-intensive care unit syndrome, is the result of chronic or intermittent hypoxia, hyper-immune system activity, and/or hypercoagulability as a result of the effect of the virus on the body. Each of these may cause damage to the parts of the brain that are associated with cognition and mood, which in turn may result in cognitive communication impairment, as described in more detail in MacDonald (2017).: A Call to Action for Speech-Language Pathologists, Amy E. Ramagea”.

Il termine afasia si riferisce ad un disturbo del linguaggio consistente nella perdita della capacità di utilizzare correttamente i simboli verbali o di comprendere le parole, le frasi e/o i discorsi. Nel caso di difficoltà nella produzione linguistica, i soggetti sono in grado di capire cosa gli viene detto ma non riescono a produrre il loro pensiero. Nel secondo caso, invece, i pazienti solitamente presentano un’afasia fluente, ma nonostante questo il linguaggio è costellato da errori di tipo fonologico e semantico e l’uso di neologismi lo rende poco comprensibile all’interlocutore. Inoltre, questi pazienti mostrano difficoltà nel comprendere ciò che gli viene detto. Per quanto riguarda la localizzazione del danno afasico, questo comprende il coinvolgimento dell’area di Broca posta nel lobo frontale, nel piede della prima circonvoluzione; quest’area è indispensabile per la produzione linguistica, difatti se lesa può portare alle manifestazioni di afasia non

fluenti. Per quanto riguarda le afasie fluenti, è coinvolta l'area di Wernicke che è situata nel lobo temporale posteriore.

2.4 DELIRIUM

Il delirium o stato confusionale acuto è un disturbo in genere reversibile e fluttuante dell'attenzione, dello stato cognitivo e del livello di coscienza. Il delirium può insorgere improvvisamente nel giro di poche ore o giorni, provocando un'alterazione del funzionamento della memoria, del linguaggio e della percezione ("The DSM-5 Criteria, Level of Arousal and Delirium Diagnosis," 2014, p. 5). Per quanto riguarda il dominio della memoria, il delirium è associato alla comparsa di paramnesie o amnesie reduplicative. Il linguaggio risulta essere disorganizzato a causa della disorganizzazione del pensiero. I domini dell'attenzione che risultano essere intaccati sono quelli relativi all'attenzione selettiva e sostenuta. Inoltre, un sintomo associato è anche il disorientamento sia spaziale che temporale.

Da una revisione sistematica prodotta da Asadi-Pooya e Simani nel 2020 è emerso che un paziente Covid su quattro presenta manifestazioni del coinvolgimento del SNC con sintomi neuropsicologici (Asadi-Pooya e Simani, 2020); dunque, si richiede una individualizzazione precoce dei sintomi per far sì che siano presi in carico eventuali problemi cognitivi. Tra i deficit neurologici più frequenti si trovano alterazioni dello stato di coscienza (Mao et al., 2020) con conseguente alterazione delle funzioni cognitive, emotive e comportamentali (Baig, 2020), (Paybast et al, 2020). A livello

comportamentale si presentano spesso deficit come il delirium e discontrollo del comportamento. Altri sintomi riscontrati sono la disforia¹⁴, le alterazioni del tono dell'umore e la tendenza all'isolamento.

Il delirium è una condizione caratterizzata da un'attivazione a cascata di microglia e di astrociti (Grist et al., 2018), i quali provocano una disfunzione a livello cerebrale. Il delirio non è considerato una malattia, bensì un'alterazione dello stato mentale che nel 15-50% dei casi colpisce persone ricoverate in ospedale e può essere curato nel caso in cui venga subito diagnosticato. Esso è caratterizzato da disturbi dell'attenzione e della consapevolezza. Per quanto riguarda la fisiopatologia sembrerebbe che questo disturbo sia provocato da una compromissione reversibile del metabolismo cerebrale, da anomalie multiple dei neurotrasmettitori e dalla generazione di marcatori infiammatori quali proteina C-reattiva, interleuchina-1 beta e il TNF-alfa.

Le manifestazioni sintomatologiche del delirio sono: i disturbi della memoria, la fluttuazione dell'attenzione e l'alterazione della consapevolezza. È emerso che il 70% degli anziani ricoverati in terapia intensiva, a causa del virus, sviluppi il delirio e la presenza di esso può far peggiorare eventuali condizioni di deterioramento cognitivo già presenti in alcuni pazienti (Wang et al., 2018). Il ricovero in ospedale, l'immobilità, l'ipossiemia di cui si è sofferto e i sedativi somministrati in caso di ricovero

¹⁴ Disforia: alterazione patologica dell'umore sia nel senso di una depressione che di una eccitazione; opposto di euforia.

in terapia intensiva, potrebbero rappresentare una causa dell'insorgenza di questo disturbo (Ely et al., 2007), (Pandharipande et al., 2006), (Han et al., 2001).

Lo stato confusionale è una condizione che fa scattare il campanello d'allarme ai medici, poiché se si presenta in maniera improvvisa può essere dovuto proprio al delirium. Di solito le persone durante gli stati confusionali non riescono a seguire le conversazioni, a rispondere in maniera adeguata a delle domande, sono spesso disorientate e non riescono a giudicare delle situazioni molto importanti.

Il delirio si presenta molto spesso con sintomi psicologici come ansia, depressione, disturbo post-traumatico da stress e con sintomi neuropsicologici come disturbo della memoria a breve termine, discalculia, crisi epilettiche generalizzate, disorientamento (Mart & Ware, 2020); ciò nonostante il sintomo principale consiste nell'incapacità di prestare attenzione. Con deficit dell'attenzione si intende l'incapacità di concentrazione di questi soggetti e nella non comprensione di cosa stia accadendo in un determinato momento. Questo può condurre anche al disorientamento temporale improvviso a causa del quale non si riconosce il luogo in cui ci si trova; ciò può essere anche un sintomo precoce di delirium. Se il delirium è in stato avanzato la persona può anche accusare una crisi di identità e può essere incapace di riconoscere gli altri. Un altro sintomo può riguardare la coscienza, in quanto alcuni pazienti in un momento appaiono come in allerta e subito dopo accusano stanchezza.

Ulteriori sintomi associati sono la paranoia e le allucinazioni, soprattutto di tipo visivo e molto spesso spaventose.

Come è stato già accennato, un importante dominio coinvolto nella sintomatologia relativa al delirium è quello della memoria sia a breve termine, sia a lungo termine. La memoria a breve termine è responsabile di gran parte della nostra vita mentale. Qualsiasi cosa si pensi o sovenga in un determinato momento determina il suo coinvolgimento. La memoria a breve termine può essere definita come “la nostra finestra sul presente”. Per quanto riguarda i deficit relativi ad essa, è stato dimostrato il coinvolgimento della corteccia parietale che, difatti se lesa, può portare alla manifestazione di disfunzioni relative alla memoria a breve termine, in quanto sembra manifestarsi una riduzione della “capienza” di tale magazzino. Convenzionalmente si pensa che la MBT permetta di ricordare circa 7 item per volta per circa 20 secondi, mentre in pazienti che presentano lesioni parietali questa capacità si riduce a circa 2 item. Per quanto riguarda la memoria a lungo termine, invece, essa permette l’immagazzinamento delle informazioni per lunghi periodi. La MLT può essere paragonata ad un archivio a cui noi attingiamo per poter riportare alla memoria eventi o conoscenze acquisite in passato. Relativamente ad essa, è stato osservato il caso di un paziente con un’asportazione bilaterale dell’ippocampo che gli aveva comportato la perdita della memoria episodica e della memoria semantica, entrambe considerate due componenti della memoria a lungo

termine di tipo dichiarativa. Lesioni all'ippocampo conducono ad un'incapacità di memorizzare e ricordare nuove informazioni.

Pazienti con delirium presentano sia difficoltà nell'ambito della memoria a breve termine sia in quella a lungo termine, in quanto alcuni di questi pazienti non riescono a ricordare eventi recenti, anche appena avvenuti, mentre altri non riescono ad elaborare e memorizzare nuove informazioni.

2.4 CLASSIFICAZIONE DEL DELIRIUM.

Si possono individuare quattro sottotipi di delirio (Girard et al., 2020):

- Settico: derivante da un danno organico e cerebrale causato dall'attivazione a cascata di citochine;
- Metabolico: dovuto a disfunzione renale o epatica;
- Ipossico: secondario a ipossia sia cronica che intermittente;
- Con correlazione ai sedativi: dovuto all'uso di farmaci utilizzati in terapia intensiva.

Queste quattro tipologie di delirio possono provocare danni sia transitori che permanenti.

Uno strumento utilizzato per valutare la gravità del delirio è il CAM-ICU-7 (Ely et al, 2001), (Khan et al., 2017).

In uno studio di McLaughlin condotto a Londra, sono state riportate le mortalità per ogni causa, casi di delirium e la funzionalità negli ambiti della vita quotidiana dei pazienti COVID, accertati attraverso tamponi o altri marcatori. Tutti i pazienti sono stati valutati per il delirium utilizzando i criteri

del DSM-IV. Di 71 pazienti totali, 24 risultavano essere troppo sedati per poter dare delle risposte significative al test del delirium, i restanti 47 presentavano sintomi collegati ad esso, e sei di loro avevano ricevuto una diagnosi di demenza. In questo studio è stata mostrata una correlazione tra il delirium e uno scarso funzionamento del soggetto nella vita quotidiana.

In un'ulteriore ricerca di Knopp, condotta a Londra, sono stati analizzati solo pazienti con età media pari a 80 anni e pazienti positivi al Covid (Knopp et al., 2020)

Di 217 pazienti, 72 avevano ricevuto precedentemente allo studio una diagnosi di demenza e il 29% mostrava delirium sicuramente causato dall'infezione da Covid. In questo studio, è emerso come il deliro sia associato ad un massiccio deterioramento cognitivo alla dimissione ed anche a percentuali più alte di mortalità. Un'ulteriore associazione è stata trovata tra l'indice CRP (proteina C-reattiva) e la fragilità; difatti, sembra che tra i due ci sia una correlazione negativa. Il limite di questa ricerca riguarda il fatto che i dati sono stati raccolti tutti nello stesso ospedale e ciò comporta una limitata possibilità di generalizzare i risultati a causa delle omogeneità nelle condizioni.

Un aspetto rilevante di cui si deve tener conto è che la demenza e il delirium sono spesso confusi e diagnosticati erroneamente nella pratica clinica (Leonard et al., 2016). Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con demenza presentano una maggiore probabilità di sviluppare delirio persistente. Questo suggerisce che possa esserci stata una

sopravvalutazione dei casi di delirium correlato a COVID-19 a causa dell'inclusione di pazienti con demenza.

CAPITOLO 3

3.1 COVID E DEMENZE

Pazienti geriatrici con una storia clinica caratterizzata da demenza tendono a sviluppare forme gravi di Covid-19 (Bianchetti et al., 2020), (Hwang et al., 2020), (Miyashita et al., 2020), anche perché nella maggior parte dei casi fanno fatica ad agire nel rispetto delle regole dettate dal servizio sanitario (Suzuki et al., 2020).

Sembrerebbe che alcune demenze come l'Alzheimer o il morbo di Parkinson degenerino in maniera significativa se associate all'infezione da Covid-19.

Uno studio condotto in Italia, su 627 pazienti che avevano contratto il virus con forma acuta, ha rivelato che i pazienti con demenza, che erano circa il 13% sul totale, presentavano un tasso di mortalità molto più alto rispetto ai pazienti che non presentavano sindromi demenziali (Bianchetti et al., 2020).

Come è stato detto inizialmente, la tempesta di citochine provoca la sindrome infiammatoria multi-sistemica cronica, la quale è stata presa in considerazione come uno dei meccanismi patogenetici coinvolti nelle malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer (Akiyama et al., 2000).

È stato condotto uno studio il cui campione era composto da 12.336 pazienti con demenza di Alzheimer, di età media pari a 56,8 anni (Walker et al., 2019). Dai risultati è emerso che l'infiammazione correlata all'infezione virale conduce ad un peggioramento della malattia ed inoltre essa provoca una compromissione massiccia della memoria spaziale (Sy et al., 2011). Inoltre, l'ippocampo¹⁵, considerato il centro della navigazione spaziale, sembra essere molto sensibile agli attacchi da agenti virali respiratori (Jacomy et al., 2006); quindi si suppone che l'ippocampo possa essere la struttura anatomica implicata nella comparsa del deficit di memoria spaziale. Un'ulteriore disfunzione è stata osservata nel dominio della comunicazione cognitiva.

3.2 GLI EFFETTI DELLA PANDEMIA SUI CAREGIVERS DI PAZIENTI CON DEMENZA.

Il Covid-19 oltre a provocare molti disagi alla popolazione anziana, mette in difficoltà anche i caregivers, i quali, in tali circostanze, si trovano costretti a supportare un maggior carico sia dal punto di vista fisico che psicologico.

Lo stress, il carico fisico e psicologico dei caregivers si presenta con sintomi psicologici quali sentimenti di sopraffazione o abbandono, tendenza all'isolamento sociale, ansia, depressione ed irritabilità. Non sono da

¹⁵ Ippocampo: area situata nella regione interna del lobo temporale. Svolge un importante ruolo nella formazione della memoria esplicita (dichiarativa e semantica), navigazione spaziale e nella trasformazione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine.

escludere possibili difficoltà finanziarie dovute al fatto che spesso i caregivers si trovano nella situazione di dover ridurre il lavoro a causa della responsabilità che hanno nei confronti dell'assistito (Faison et al., 1999), (Chiao et al., 2015). Il burden psicologico e fisico dei caregivers è associato ad alcune caratteristiche della patologia dell'assistito come: la tipologia di demenza, in particolare le demenze fronto-temporali (Riedijk et al., 2006), (Mioshi et al., 2013), (D'Onofrio et al., 2015), (Pilon et al., 2016), (Liu et al., 2018), gravi disturbi comportamentali (Wolfs et al., 2012), (Papastavrou et al., 2007), (Poon, 2019) o avanzato stato di deterioramento cognitivo (Wolfs et al., 2012), (Mioshi et al., 2013), (Liu et al., 2017), (Riffin et al., 2019). È emerso che caratteristiche del caregivers, come livello di istruzione inferiore, il sesso femminile o l'essere figlio del paziente, predispone ad un maggior rischio di depressione (Etters et al., 2008), (Hughes et al., 2014).

Uno studio condotto in Grecia nel 2020 ha coinvolto 204 caregivers e i rispettivi assistiti che erano pazienti con diversi gradi di demenza: MCI, demenza intermedia e demenza avanzata.

Per quanto riguarda i caregivers, il 75,9% di essi erano donne con un'età media di 59 anni.

I pazienti selezionati presentavano un disturbo cognitivo lieve (MCI), demenza intermedia o demenza avanzata. Il 56,3% dei pazienti era di sesso femminile con età media pari a 79 anni.

I test somministrati ai pazienti erano riferiti a più domini quali: declino generale, salute fisica, movimento, umore, appetito, delirio, ansia psicomotoria, apatia, paura, preoccupazioni, comunicazione.

I risultati mostrano un massiccio declino soprattutto nei domini relativi all'umore e al movimento, gli stessi che i caregivers avevano descritto come peggiorati.

	Not at all N (%)	Some N (%)	A lot N (%)	Sum of 'some' and 'a lot' %	N
Overall decline	42 (21.2)	122 (61.6)	34 (17.2)	78.8	198
Physical health	112 (55.7)	72 (35.8)	17 (8.5)	44.3	201
Movement	79 (38.7)	95 (46.6)	30 (14.7)	61.3	204
Mood	63 (31.5)	99 (49.5)	38 (19)	68.5	200
Appetite	109 (54)	61 (30.2)	32 (15.8)	46	202
Communication	77 (38.1)	89 (44.1)	36 (17.8)	61.9	202
Worries	94 (46.5)	88 (43.6)	20 (9.9)	53.5	202
Apathy	72 (41.4)	66 (37.9)	36 (20.7)	58.6	174
Unnecessary walking	122 (70.1)	41 (23.6)	11 (6.3)	29.9	174
Psychomotor anxiety	97 (56.1)	60 (34.7)	16 (9.2)	43.9	173
Delirium	139 (80.3)	25 (14.5)	9 (5.2)	19.7	173
Fear	126 (61.8)	65 (31.9)	13 (6.4)	38.3	204
Compliance	47 (23.4)	100 (49.8)	54 (26.9)	73.2*	201

Figura 4: cambiamenti in persone con demenza durante la pandemia da Covid-19. (Tsapanou A, Papatriantafyllou JD, Yiannopoulou K, et al. The impact of Covid-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021; 36:583-587)

Per quanto riguarda i caregivers, invece, sono stati valutati il carico fisico e psicologico. Quello che è emerso è che nel 64,4% dei casi si è assistito ad un massiccio aumento relativo al loro carico fisico e nell'80% dei casi invece si è riferito un aumento del carico psicologico.

	Not at all	Some	A lot	Sum of 'some' and 'a lot' %	N
Caregiver's physical burden	71 (35.3)	80 (39.8)	50 (24.9)	64.7	201
Caregiver's psychological burden	40 (20)	90 (45)	70 (35)	80	200

Abbreviation: COVID-19, coronavirus disease.

Figura 5: cambiamento fisico e psicologico dei caregivers durante la pandemia da Covid-19. (: Tsapanou A, Papatriantafyllou JD, Yiannopoulou K, et al. The impact of COVID-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers. Int J Geriatr Psychiatry. 2021;36:583–587)

Inoltre, è stato chiesto ai caregivers se avessero ricevuto sostegno da parte di altri enti ed è emerso, dalle risposte ricevute, che l'80% di essi riferisce di non aver avuto nessun aiuto.

Confrontando i pazienti MCI, i pazienti con demenza lieve e i pazienti con demenza avanzata, si è osservato che chi apparteneva al gruppo demenza avanzata presentava un peggioramento evidente nel dominio del declino generale, un'aumentata apatia e livelli di comunicazione ridotti rispetto agli altri due gruppi.

Per quanto riguarda i caregivers, il gruppo che mostrava avere un maggior burden psicologico e fisico era quello di caregivers di pazienti con demenza avanzata. Questi risultati permettono di concludere che tali caregivers manifestano un aumento degli stati di ansia e di stress maggiore rispetto ai caregivers degli altri due gruppi.

	Sum of 'some' and 'a lot' %		
	MCI	Mild dementia	Dementia
Overall decline	66.7	82.6	90.9
Physical health	47.2	27.7	45.5
Movement	55.6	59.6	63.7
Mood	63.9	69.6	70
Appetite	47.3	46.7	27.3
Communication	52.8	67.4	80
Worries	83.3	45.6	36.4
Apathy	60	64.3	80
Unnecessary walking	31.4	16.7	22.2
Psychomotor anxiety	25.7	36.6	55.6
Delirium	8.6	12.2	22.2
Fear	55.5	31.9	27.3
Compliance ('not at all')	16.7	26.1	45.5
Caregiver's physical burden	55.6	63	63.7
Caregiver's psychological burden	72.2	80.4	90.9
Available support sources ('no')	38.9	60.9	27.3

Figura 6: confronto tra pazienti e correlazioni con carico fisico e psicologico dei caregivers (Tsapanou A, Papatriantafyllou JD, Yiannopoulou K, et al. The impact of COVID-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers. Int J Geriatr Psychiatry. 2021;36:583–587)

Questo studio, però, presenta anche dei limiti, uno dei quali consiste nel numero esiguo di soggetti nel campione sperimentale.

Inoltre, un ulteriore limite può riguardare il fatto che le valutazioni sono influenzate dalla stanchezza e dal carico fisico in aumento dei caregivers, provocando delle sopravvalutazioni in determinate situazioni (Loewenstein et al., 2001).

In uno studio condotto in Italia si è voluto evidenziare l'effetto che la quarantena ha avuto sui pazienti con differenti tipi di demenza, come demenza di Alzheimer, demenza da Corpi di Lewy, Demenza Fronto-temporale ed infine Demenza Vascolare. Inoltre, alla valutazione degli effetti della quarantena sui pazienti con demenza, si è aggiunta la valutazione degli effetti che ha avuto anche sui caregivers di questi pazienti. La quarantena,

se da un lato ha permesso il contenimento del virus, dall'altro ha incrementato i sintomi cognitivi in soggetti con pregresse patologie neurologiche, come le demenze. Come mostrato dallo studio precedente, i caregivers dei soggetti con demenze sostengono un carico cognitivo e fisico non indifferente (Chiao et al., 2015), (Raggi et al., 2015), (Brown et al., 2020) e proprio per questo motivo si è scelto di indagare quelle che sono le modificazioni cliniche e fisiche di pazienti con demenza e dei loro caregivers durante la quarantena. In particolare, sono stati intervistati i caregivers familiari di persone con demenza riferiti a diversi CDCD, centri per i disturbi cognitivi e la demenza, dopo circa 45 giorni di quarantena in modo tale da poter valutare il carico fisico e psicologico dei caregivers e l'andamento dei pazienti sia a livello comportamentale, sia motorio, sia cognitivo durante il periodo di quarantena. L'indagine ha coinvolto ottantanove CDCD italiani e ad ogni Direttore dei centri è stato somministrato un questionario semi-strutturato al fine di poter valutare le caratteristiche qualitative e quantitative e le modificazioni cliniche dei pazienti dopo la dichiarazione di quarantena. Successivamente, l'equipe ha contattato i caregivers dei pazienti in cura per poter ricevere il consenso orale e somministrare un'intervista al fine di raccogliere informazioni demografiche e cliniche relative ai pazienti e ai loro caregivers. I criteri di inclusione per questo studio riguardavano l'aver ricevuto una diagnosi di Demenza di Alzheimer, o una diagnosi di demenza da Corpi di Lewy, oppure una diagnosi di demenza fronto-temporale o diagnosi di demenza vascolare. I criteri di esclusione

riguardavano l'aver avuto diagnosi attuale o precedente allo studio di differenti tipologie di demenza, decadimento cognitivo lieve o disturbi cognitivi soggettivi.

La malattia di Alzheimer costituisce il 65% delle demenze degenerative. L'Alzheimer coinvolge deficit relativi alla memoria episodica, semantica e procedurale, deficit del linguaggio; provoca disturbi comportamentali e disturbi della personalità (Caffarra, 2022). Per quanto riguarda invece la demenza da corpi di Lewy, essa è caratterizzata da disturbi motori e i pazienti che ne soffrono presentano somiglianze con il Parkinson, ma ciò che fa la differenza è il fatto che la demenza da corpi di Lewy provoca un'alterazione cognitiva nel giro di un anno dalla comparsa dei sintomi, mentre nel Parkinson l'alterazione neurocognitiva si ha dopo un po' di anni. Un'ulteriore caratteristica di questo disturbo riguarda la presenza di deficit visuo-spaziali fluttuanti (Caffarra, 2022).

Le demenze fronto-temporali sono causate da atrofie imponenti alle aree frontali e temporali, in particolar modo nella parte anteriore. I pazienti che ne soffrono presentano una condotta sociale alterata (Caffarra, 2022).

Le demenze vascolari fanno parte delle demenze secondarie in quanto presentano decorsi diversi rispetto alla demenza degenerativa. Si alternano fasi di peggioramento a fasi di stabilità, ma la gravità e il conseguente peggioramento dei sintomi dipende dalla quantità di massa cerebrale alterata dalle lesioni vascolari (Caffarra, 2022).

In questo studio, per la valutazione della gravità della demenza è stato utilizzato il Clinical Dementia Rating Scale (Morris et al., 1997). È stata osservata la variazione dello stato clinico del paziente facendo riferimento a sintomi cognitivi, psicologici, comportamentali e motori già presenti prima del periodo in quarantena, esplicitando se tali sintomi avevano subito peggioramenti o se la situazione era rimasta stabile durante il suddetto periodo. Allo stesso modo, si dovevano riferire eventuali sintomi insorti durante la quarantena. In particolare, a livello delle funzioni cognitive sono state analizzate la memoria, l'attenzione, il linguaggio, la percezione e l'orientamento sia temporale che spaziale. Per quanto riguarda l'aspetto comportamentale e psicologico (BPSD) sono stati attenzionati sintomi come: irritabilità, apatia, agitazione, ansia, vagabondaggio, eventuali variazioni del sonno, aggressività ed eventuali modificazioni riguardo l'appetito. Per quanto riguarda l'ambito della percezione, invece, si sono acquisiti dati su sintomi come allucinazioni o deliri.

Riguardo l'aspetto motorio, infine, si è chiesto di valutare attraverso una domanda specifica se i pazienti camminavano meglio nel periodo precedente alla quarantena, se camminavano più lentamente rispetto al periodo precedente, se si richiedeva l'uso di sostegni come la sedia a rotelle o se non riuscivano più a deambulare e quindi se erano costretti a rimanere a letto.

Per quanto riguarda i caregivers sono state acquisite informazioni riguardanti il nucleo familiare e l'attività lavorativa di ognuno dei membri

della famiglia. Per valutare il burden psicologico e fisico di essi durante il periodo di quarantena si è chiesto se tale periodo abbia comportato cambiamenti nel rapporto con l'assistito, se vi era stato un aumento della preoccupazione per la pandemia, se vi erano stati cambiamenti nella loro vita, se avevano avuto bisogno di assistenza esterna o se avevano provato sentimenti di ansia, depressione, irritabilità, sentimenti di abbandono o angoscia.

Lo studio è stato rivolto a tutti i CDCD italiani, in particolare il 32% del campione era stato reclutato al Nord Italia, il 32% al Centro Italia ed il 36% al Sud Italia. È emerso che circa il 78% dei centri reclutati ha avviato forme di telemedicina ed un centro su due ha fornito supporto psicologico ai caregivers.

Su 5321 caregivers intervistati, 4913 erano familiari di cui 2934 donne con un'età media di 58 anni e 1979 erano uomini di età media pari a 60 anni. Più o meno la metà dei caregivers ha riferito che durante il periodo di quarantena ha dovuto modificare il proprio stile di vita anche dal punto di vista lavorativo e il 15,5% ha riportato un incremento dei conflitti intrafamiliari. A livello psicologico, il 45,9% dei caregivers ha affermato di aver avuto un incremento significativo nel dominio dell'ansia, il 18,6% di essi ha mostrato sintomi depressivi, il 26,2% ha manifestato un incremento dell'irritabilità ed infine il 28,9% dei caregivers ha auto-riferito un incremento dei sentimenti relativi all'angoscia. L'80% dei caregivers

analizzati hanno riferito che la telemedicina durante la pandemia è stata di supporto.

I pazienti reclutati nello studio erano 4913, di cui 2934 donne di età media pari a 78,9 anni e 1979 uomini di età media pari a 77,2 anni, tutti seguiti da vari CDCD. Grazie alle interviste ai loro caregivers, è emerso che i pazienti hanno manifestato dei peggioramenti in vari domini clinici dopo una quarantena di circa 47 giorni. Il 55,1% dei pazienti ha mostrato un declino dei sintomi cognitivi. In particolare, il 68% dei pazienti mostrava un aumentato deficit nel dominio della dimenticanza, il 67,9% ha mostrato un aumento degli stati confusionali ed il 37% mostrava un massiccio disorientamento temporale. Si è osservato che il 59,6% dei pazienti con DBL presentava una percentuale maggiore di deficit delle funzioni cognitive rispetto agli altri gruppi, soprattutto per quanto riguarda il dominio della confusione, della memoria e del disorientamento temporale. Il 55,7% di pazienti AD presentavano peggioramenti del dominio cognitivo soprattutto nella memoria, nella confusione e nel disorientamento. Il 48,3% dei pazienti con FTD ha dimostrato un peggioramento nel dominio linguistico maggiore rispetto agli altri gruppi. Per quanto riguarda i pazienti con VD il 54,2% di questi ha mostrato peggioramenti nell'ambito delle funzioni cognitive.

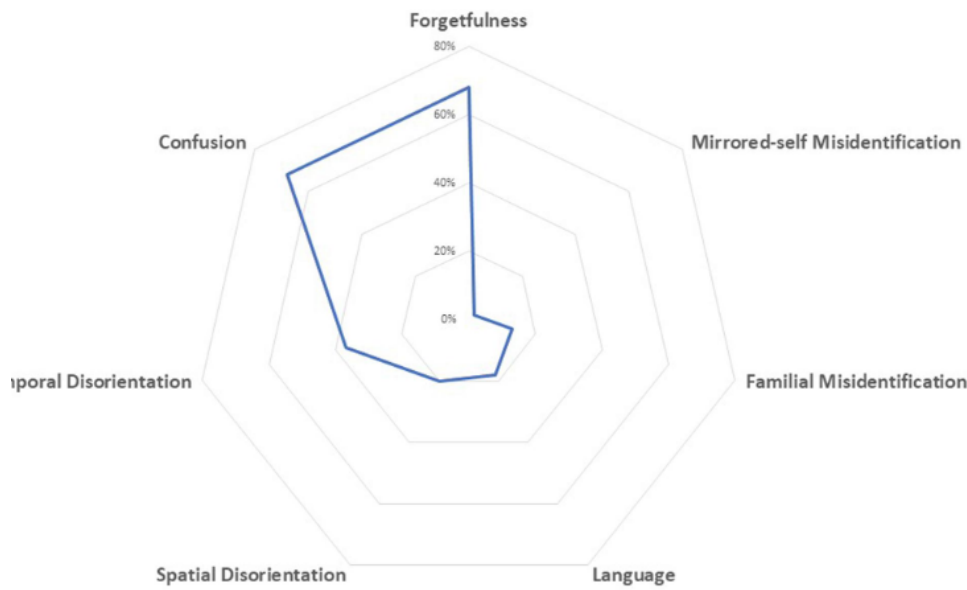


Figura 7: Spider-plot dei cambiamenti nella funzione cognitiva durante la quarantena; i punti segnano la proporzione media di ciascun sintomo. L'impatto della quarantena COVID-19 sui pazienti con demenza e sui caregiver familiari: un'indagine a livello nazionale. Rainero, Bruni et al., 2021

Il 51,9% dei pazienti ha mostrato un declino dei sintomi comportamentali, soprattutto nei domini dell'irritabilità, dell'apatia e dell'agitazione. Anche qui, il gruppo che mostra maggiore peggioramento è quello dei pazienti con DBL (62,8%), seguito dai pazienti con FTD con una percentuale del 55,3%, i pazienti con AD che mostravano peggioramenti nel dominio comportamentale erano pari al 50,5% del totale ed infine anche il 50,3% dei pazienti VD presentavano declini comportamentali. Il 25,9% dei partecipanti ha mostrato insorgenza di nuovi sintomi cognitivi.

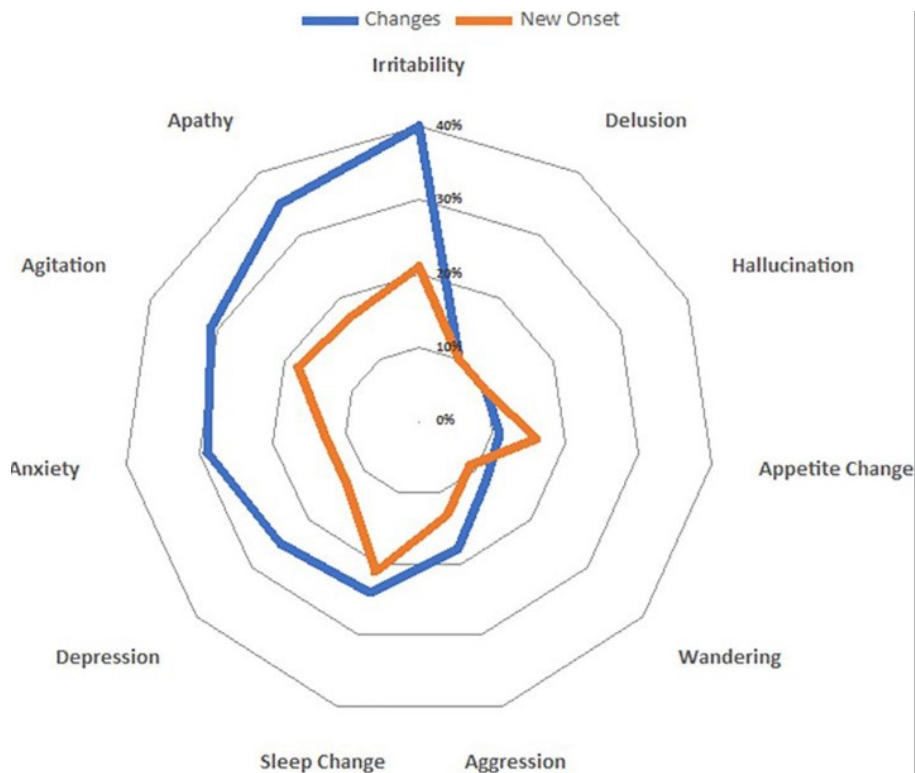


Figura 8: Spider-plot delle variazioni in entrambi i cluster (cambiamenti e nuova insorgenza) di sintomi comportamentali e psicologici; i punti segnano l'aumento medio di ogni comportamento. L'impatto della quarantena COVID-19 sui pazienti con demenza e sui caregiver familiari: un'indagine a livello nazionale. Rainero, Bruni et al., 2021

Il 36,7% dei pazienti ha, inoltre, mostrato un peggioramento nell'ambito motorio. Il 52,8% di pazienti DBL presenta sintomi in peggioramento nel dominio motorio; i pazienti VD che mostrano un declino nello stesso dominio sono il 42,3%, seguiti dal 40,2% di pazienti FTD ed infine anche il 33,2% dei pazienti AD mostra un declino dei sintomi motori. Per quanto riguarda la consapevolezza che i soggetti avevano riguardo la quarantena, è emerso che i pazienti con demenza da corpi di Lewy erano quelli con grado più alto di inconsapevolezza parziale e totale con una percentuale del 69,8%,

mentre il 40% dei pazienti totali erano consapevoli della situazione che stavano vivendo.

Questi risultati permettono di concludere che vi è un imponente aumento dei sintomi comportamentali, cognitivi e motori in pazienti con demenza durante il periodo della quarantena. Il peggioramento dei sintomi dei pazienti e il periodo di quarantena sono associati ad un aumentato burden psicologico dei caregivers, soprattutto nel dominio dell'ansia. Inoltre, un dato interessante riguarda il fatto che i pazienti più consapevoli della situazione mostravano dei declini di gran lunga inferiori rispetto ai pazienti che non lo erano e che quindi non sono riusciti ad adattarsi alla nuova situazione.

La situazione di stress acuto e cronico ha comportato delle modifiche chimiche che possono compromettere le funzioni cognitive (Arnsten et al., 1999), (Yamada et al., 2003). Da studi condotti su animali è emerso che lo stress comporta un aumento di glucocorticoidi e di catecolamine a livello della corteccia prefrontale, che vanno a compromettere funzioni relative alla memoria (Arnsten, 2015), (Bahtiyar et al., 2020). Nell'uomo, situazioni di questo genere, possono provocare diverse malattie come, per esempio, l'Alzheimer (Canet et al., 2019). Inoltre, anche l'attivazione della microglia e il rilascio di cellule pro-infiammatorie sono caratteristiche proprie di molte malattie neurodegenerative (Sharma e Kanneganti, 2016). Questi risultati però non sono sufficienti a spiegare il peggioramento dei pazienti analizzati.

Un ulteriore studio, il cui campione era composto ancora una volta da caregivers di pazienti con demenza di Alzheimer, demenza fronto-temporale, demenza vascolare e demenza da Corpi di Lewy di tutta Italia, voleva indagare su potenziali fattori di rischio di subire un maggiore stress da parte dei caregivers durante la quarantena. Neurologi, psicologi e geriatri dei vari CDCD hanno contattato telefonicamente i caregivers dei pazienti durante il lockdown, con precisione dal trentottesimo al quarantottesimo giorno di lockdown. Ai soggetti fu somministrata un'intervista che voleva raccogliere informazioni riguardo il paziente e informazioni riguardo i caregivers. Il questionario utilizzato per valutare lo stress provato dai caregivers era composto da sei domande, che prevedevano due possibilità di risposta "assente\presente", le quali riguardavano alcuni sintomi relativi allo stress che i caregivers potevano aver provato durante quel periodo; i sintomi indagati erano: depressione, ansia, angoscia, irritabilità, impotenza\sopraffazione, isolamento\abbandono. Vi era poi un'ulteriore domanda che riguardava la preoccupazione che i caregivers avevano riguardo al Covid. Durante il colloquio è stato chiesto loro se avessero ricevuto aiuto da altre figure o se vi fosse un aumento dei conflitti con l'assistito. La richiesta rivolta ai caregivers era di rispondere alle domande facendo riferimento al periodo che andava dall'inizio della pandemia fino al lockdown. Dai dati raccolti è emerso che il 59,6% dei caregivers erano donne, il 53,6% erano figli dell'assistito, l'età media rilevata era di 59,5 anni e l'istruzione media era di 12 anni. È emerso inoltre che il 61,3% dei caregivers

ha vissuto con l'assistito durante la pandemia, il 63% ha vissuto con l'assistito ed altri membri della famiglia; un altro dato interessante è il fatto che il 59,5% non ha lavorato durante la quarantena.

Per quanto riguarda gli assistiti il 68,5% aveva avuto una diagnosi di malattia di Alzheimer, invece il 49,5% di demenza moderata. Il 51,4% dei caregivers ha rivelato di avere avuto aiuto personale da altre figure, mentre il 23,4% ha accusato una discontinuità nell'assistenza.

I risultati hanno mostrato che l'87,4% dei caregivers ha accusato almeno un sintomo di stress, il 60% ha riportato da uno a tre sintomi e il 27,4% ha riportato più di quattro sintomi. Inoltre, dai risultati è emerso che il 74,5% dei caregivers ha espresso preoccupazione per quanto riguarda la possibile infezione da Covid e delle conseguenze che questa poteva avere sulla salute dell'assistito, il 45,9% dei caregivers ha mostrato ansia, il 34% ha accusato sentimenti di impotenza e sopraffazione e gli altri sintomi avevano una frequenza compresa tra il 18,7% e il 29,2%. I sintomi relativi all'ansia erano frequenti tra i caregivers che avevano dovuto lasciare il lavoro e tra coloro che non avevano ricevuto assistenza o aiuto personale.

La depressione è risultata essere maggiore nei caregivers coniugi più anziani, meno istruiti, nelle badanti che vivevano con l'assistito e nei caregivers che assistono pazienti con demenza fronto-temporale.

L'irritabilità sembra, invece, essere maggiore nei caregivers di pazienti con demenza da Lewy body.

La preoccupazione per il Covid era invece più frequente nei caregivers più giovani o assistenti che non vivevano con i pazienti e che quindi avevano contatti con altre persone.

Si può asserire che i sintomi relativi allo stress, soprattutto ansia e angoscia, sono più presenti in caregivers donne e nei più giovani. I figli dei pazienti, a differenza di altre figure, avevano una maggiore probabilità di accusare sintomi ansiosi e irritabilità soprattutto se vivevano con il paziente, e tali sintomi erano associati a depressione, a sensazione di isolamento e di abbandono.

È, inoltre, emersa una correlazione tra i casi di conflitti tra i caregivers e l'assistito con un incremento della sensazione di isolamento e abbandono, depressione e irritabilità. I conflitti, infatti, aumentano di quasi tre volte la probabilità dei caregivers di manifestare tali sintomi.

I caregivers di pazienti con demenza lieve mostravano una percentuale di sentimenti di isolamento e abbandono minore rispetto all'altro gruppo.

Uno studio italiano svolto ad Aprile del 2020 aveva come obiettivo di indagare la frequenza e il tipo di cambiamenti nei sintomi sia comportamentali che psicologici di pazienti con demenza durante la quarantena ed, inoltre, si è anche valutato l'effetto psicologico sui caregiver durante il suddetto periodo. Il campione anche in questo caso era composto da pazienti con demenza provenienti da tutta Italia, reclutati mediante i contatti con i vari CDCD. Anche in questo studio i criteri di inclusione prevedevano una diagnosi di AD, FTD, DBL e VD e la presenza di un caregiver.

Erano esclusi dallo studio pazienti con MCI e pazienti con disturbi psichiatrici primari.

Durante l'intervista al caregivers sono state sottoposte sia domande relative all'assistito sia domande che riguardavano loro stessi. Per quanto riguarda la parte dell'intervista relativa al paziente, questa era formata da nove domande che indagavano sul cambiamento dei sintomi manifestati dal paziente rispetto al periodo pre-pandemia, su un'eventuale dipendenza fisica del paziente nel periodo precedente alla quarantena e alla consapevolezza che il paziente aveva riguardo la situazione. Per quanto riguarda i sintomi, si chiedeva se i pazienti avessero peggiorato uno dei seguenti BPDS: apatia, agitazione, disturbi del sonno, aggressività, irritabilità, depressione, cambiamento nell'appetito e deliri. Ai caregivers, inoltre, è stato chiesto se a causa di peggioramenti di questi sintomi fosse stato necessario attuare modifiche nella cura farmacologica. I dati sono stati ottenuti attraverso interviste a 4.913 caregiver di pazienti con demenza dopo un periodo medio di quarantena di 47,2 giorni. Il 69% dei pazienti avevano ricevuto una diagnosi di AD, il 16% dei pazienti soffrivano di VD, l'8% erano pazienti con FTD e il 7% erano pazienti con DLB. L'età media, la durata della malattia, la gravità della malattia, il tipo di sesso e la distribuzione geografica dei centri di reclutamento non erano differenti tra i gruppi di pazienti.

Dai risultati emerge che il 59,6% dei caregiver aveva notato un peggioramento dei sintomi BDS o insorgenza di nuovi sintomi dopo circa

un mese dall'inizio della quarantena. Il 63,8% di pazienti con demenza da corpi di Lewy mostrava un maggiore declino dei sintomi rispetto agli altri gruppi, seguito da pazienti con demenza fronto-temporale, pazienti con demenza di Alzheimer e pazienti con demenza Vascolare. Il 26,7% di pazienti con demenza di Alzheimer mostrava la comparsa di nuovi sintomi BPSD. Inoltre, è emerso che nel 27,6% dei casi si è dovuta modificare la terapia farmacologica. Nel 40,2% dei pazienti si è osservato un aumento relativo all'irritabilità, nel 34,5% dei casi è stato riportato un incremento relativo all'apatia, il 30,7% dei pazienti mostrava un aumento nel dominio dell'agitazione, il 29% dei pazienti manifestava un aumento relativo all'ansia, la quale era più frequente tra pazienti AD e DBL di sesso femminile, il 25% dei pazienti aveva manifestato sintomi depressivi ed il 24% mostrava un incremento per quanto riguarda i disturbi del sonno, i quali erano maggiormente presente nei pazienti DBL. I sintomi come le allucinazioni, maggiormente frequenti nei pazienti DBL, e i deliri hanno subito un incremento solo nel 10% dei casi. Dall'analisi è emerso, inoltre, che i sintomi come l'ansia e la depressione erano più frequenti nelle pazienti donne, mentre sintomi relativi all'apatia ed all'irritabilità erano più frequenti tra gli uomini.

Per quanto riguarda i caregivers, il 65,9% di loro hanno riportato un incremento dei sintomi relativi allo stress: nel 46% dei casi si assisteva ad un incremento di sintomi ansiosi, nel 34,2% dei casi si manifestava impotenza, nel 29,3% dei casi si è registrato un aumento relativo all'angoscia, nel 26,4%

dei casi vi è stato un incremento dell'irritabilità, nel 22% dei casi sono aumentati i sentimenti di abbandono e nel 18,6% dei casi vi erano sintomi di tipo depressivo. I sintomi elencati non sembrano avere correlazioni con i tipi di demenza dell'assistito.

CAPITOLO 4

4.1 CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE DEL COVID 19: LONG COVID

I termini “long covid”, “sindrome post-covid” o “COVID-19 post-acuto” vengono utilizzati per indicare la presenza di sintomi correlati al virus anche dopo mesi dall’effettiva guarigione dal Covid (Perego E. 20 May. 2020), (Geddes L.,2020). Per quanto riguarda la sindrome da long covid si è proposto che la disfunzione del tronco encefalico, causata dal neurotropismo, sia coinvolta nella comparsa di questa sindrome e nelle conseguenti sequele neurologiche e cardiorespiratorie (Yong, 2021).

Il long covid si può presentare in maniera recidivante o remittente (NabaviNikki, 2020). Oltre che alla persistenza dei sintomi manifestati durante l’infezione da Covid, si è osservato che nel periodo post-covid possono anche comparire nuovi sintomi.

In base alla durata dei sintomi il periodo long covid può essere diviso in due tipologie:

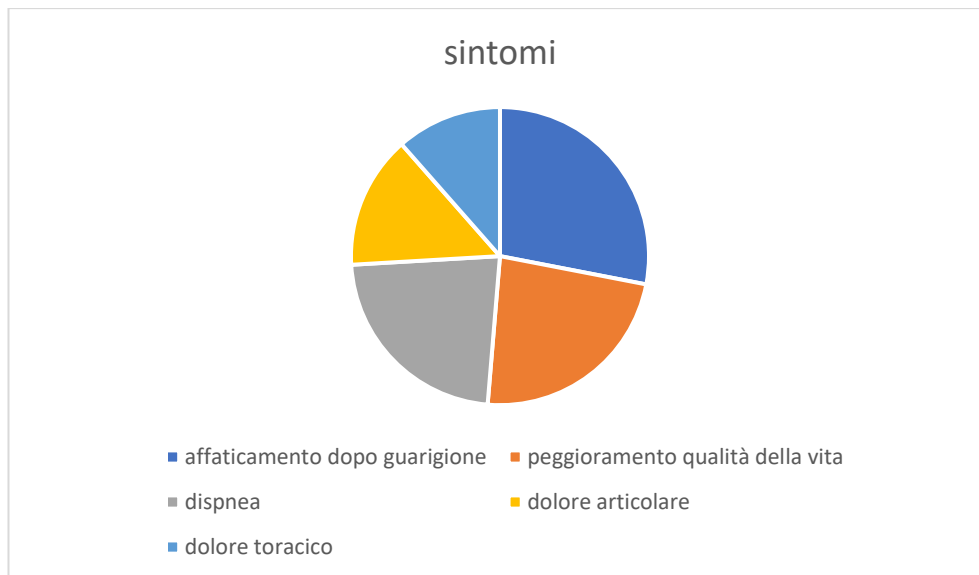
- Covid post acuto: sindrome in cui la sintomatologia del Covid-19 si estende anche oltre le 3 settimane, ma dura meno di 12 settimane;
- Covid cronico: la sintomatologia del Covid-19 si estende oltre le 12 settimane (Greenhalgh Trisha, et al., 2020).

Da studi condotti in Italia è emerso che l’87% delle persone guarite dal Covid manifestava almeno un sintomo anche fino a 60 giorni dopo la guarigione effettiva (Carfi et al., 2020), ma della totalità di essi il 55% dei soggetti

continuavano a manifestare tre o più sintomi, mentre il 32% uno o due sintomi.

I sintomi più frequenti erano:

- Nel 53% dei casi affaticamento anche dopo tre mesi dalla guarigione;
- Nel 44% dei casi peggioramento della qualità della vita;
- Nel 43% dei casi dispnea;
- Nel 27.3% dei casi dolore articolare;
- Nel 21.7 % dei casi dolore toracico.



La febbre, invece, nel 97% dei casi sembra essere non associata alla sintomatologia presente nel Long Covid.

Quello che emerge dagli studi è che la sindrome da Long Covid è più frequente nelle donne rispetto agli uomini ed un fattore che ne influisce la comparsa è l'età dei soggetti; difatti, i soggetti con età avanzata sembrano

essere più soggetti al Long Covid rispetto a quelli più giovani (NabaviNikki, 2020).

4.2 LONG COVID E DANNI NEUROLOGI

Si è precedentemente osservato come il Covid-19 possa condurre ad una condizione chiamata “delirium”. È stato osservato che il 20-30% dei pazienti ospedalizzati che presentavano delirio presentavano anche sintomi legati a Long Covid di tipo neurologici. (Mao et al., 2020).

In uno studio che ha analizzato 236.379 pazienti sopravvissuti al Covid-19 è stato evidenziato il fatto che un terzo dei pazienti ha ricevuto una diagnosi neuropsichiatrica, come ictus, demenza, insonnia, disturbi di ansia o dell’umore entro sei mesi dopo la guarigione dal virus ed inoltre i pazienti sopravvissuti, ricoverati in terapia intensiva, avevano il 56% di probabilità in più rispetto agli altri di sviluppare disturbi psichiatrici. (Geddes et al., 2021).

Un ulteriore studio ha messo in evidenza il fatto che tra i sopravvissuti al virus, i pazienti che hanno maggiormente manifestato affaticamento persistente a 10 settimane dopo la dimissione erano per lo più donne e persone con una diagnosi precedente di ansia, depressione o pazienti che facevano uso di antidepressivi (Townsend et al., 2020). Si osserva, dunque, che i pazienti maggiormente esposti al rischio di Long Covid sono donne o pazienti con una diagnosi precedente di disturbi psichiatrici. Tuttavia, la variabile sesso è un elemento che deve essere ancora approfondito.

4.3 DISTURBI PSICOLOGICI E IL LONG COVID

Il disturbo post-traumatico da stress è considerato un fenomeno psicologico frequentemente manifestato nella sindrome del Long Covid.

Oltre al PTSD altri disturbi come, mal di testa, tremori, problemi di attenzione, di concentrazione, “brain fog”, ansia e depressione sono comuni in pazienti che manifestano Long Covid.

È frequente osservare tra i pazienti guariti dal Covid una persistenza della sintomatologia associata al virus anche dopo la fase acuta. Circa il 10% dei soggetti guariti avverte i sintomi oltre le 3 settimane dalla guarigione e una percentuale inferiore avverte sintomi per mesi.

Il 55% dei pazienti guariti dal Covid manifesta un disturbo post traumatico da stress, il 39% la depressione, il 33% gli attacchi di panico e il 15,6% un disturbo ossessivo-compulsivo (Lam et al., 2009).

Uno studio molto recente condotto nel Regno Unito ha mostrato che dopo 2-3 mesi dall’insorgenza dei sintomi molti pazienti COVID guariti avevano probabilità di sviluppare disturbi quali l’ansia e la depressione molto più alti rispetto al gruppo di controllo (Varatharaj et al., 2020).

Un fenomeno che può ancor più traumatizzare i pazienti può essere il ricovero in terapia intensiva, il quale può comportare una maggiore probabilità di sviluppare disturbi del sonno, disturbi cognitivi, un incremento degli stati ansiosi, disturbo post-traumatico da stress e depressione.

L'effetto psicologico negativo, però, può sovvenire anche nel momento in cui i soggetti apprendono di essere stati contagiati dal virus; questo avveniva soprattutto all'inizio della pandemia in quanto non vi erano vaccini o comunque non si conosceva ancora un modo efficace per la cura del virus e di conseguenza si assisteva ad un aumento di stati d'ansia tra i pazienti. Ma non solo, il timore di aver contagiato persone care provoca un grave disagio emotivo che può persistere a lungo termine.

La depressione maggiore è uno stato depressivo del soggetto che consiste nella presenza per almeno 2 settimane di umore depresso, di una marcata diminuzione di interesse per quasi tutte le attività, di insonnia, di agitazione o di rallentamento psicomotorio; inoltre, i sintomi devono compromettere il funzionamento sociale e lavorativo del paziente. L'esordio non deve essere dovuto ad assunzione di sostanze e non deve essere spiegato da altre patologie. Questo disturbo rappresenta uno dei disturbi neuropsichiatrici più frequenti nel Covid-19 ed è causato dal danno infiammatorio al cervello. Inoltre, un ulteriore deficit rilevato nei pazienti nel periodo post-covid è legato alla presenza di crisi epilettiche e convulsive. Le crisi epilettiche sono di tipo miocloniche, cioè caratterizzate da contrazioni muscolari rapide, singole o ripetute, bilaterali, sincrone e simmetriche spesso degli arti e più raramente assiali.

Un elemento che preoccupa molto riguardo il fatto che le condizioni presenti nel periodo post-covid, cioè danno infiammatorio, malattie psichiatriche, neurologiche e fisiche, aumentino la probabilità di comportamenti suicidari

in quanto il numero di persone morte suicide a causa del contagio non è da sottovalutare.

CAPITOLO 5

5.1 TRAUMI PSICOLOGICI E COVID

A causa dell'alta contagiosità e del problema relativo alla scarsa conoscenza che inizialmente gli scienziati avevano riguardo al Covid-19, siamo stati sicuramente costretti a modificare i nostri stili di vita. Ci si è dovuti abituare ad utilizzare nuovi termini come "distanziamento sociale" il quale non identifica per niente il modo di vivere di noi umani. Anche i campi lavorativi e scolastici hanno subito grandi cambiamenti: è stato introdotto lo "Smart working" per lavorare da casa e in sicurezza e la DaD, ovvero la didattica a distanza per far fronte a questa emergenza.

Questi nuovi stili di vita caratterizzati dal distanziamento, molto spesso da solitudine e paura non solo legati alla malattia ma anche all'isolamento, hanno provocato gravi danni a livello psicologico (Heneka et al, 2020).

Ma i traumi o i disagi psicologici sono anche derivati dal fatto che molte persone, a causa del Covid, hanno dovuto sostenere una grave crisi anche dal punto di vista economico, in quanto in moltissimi hanno perso il lavoro o sono stati costretti a chiudere le loro attività per un lungo periodo di tempo.

Relativamente a ciò, si possono riportare anche alcuni sintomi che segnalano disagi a livello psichico come: insicurezza, confusione e isolamento emotivo, oltre a sentimenti legati alla paura dell'altro che viene totalmente depersonalizzato e visto come una fonte di contagio. Tutto questo ha comportato anche l'aumento di casi di ipocondria.

Lo sviluppo delle psicopatologie dipende dalla resilienza dei soggetti.

La pandemia può generare un disagio di tipo emozionale in quanto si tratta di un evento traumatico che provoca delle modifiche in quelle che sono le abitudini quotidiane. Questo si manifesta per esempio con le alterazioni del ritmo sonno-veglia che possono avere un forte impatto soprattutto in campo emotivo.

Uno studio condotto dal professor Perna e dalla dottoressa Caldirola, ha cercato di valutare l'impatto del Covid-19 sulla salute mentale di un gruppo di 2400 partecipanti italiani. La maggioranza di questi soggetti non aveva contratto il virus. Quello che emerge da questo studio è che il 21% dei partecipanti mostrava un peggioramento nell'ambito relazionale con il partner e il 31% un peggioramento nei rapporti con i figli. Il 7-8% dei partecipanti dichiarava di aver aumentato il consumo di nicotina o alcolici, il 33% non svolgeva più attività fisica e il 40% ha affermato di aver diminuito anche le attività di tipo sessuale.

Facendo ancora riferimento allo stile di vita, circa il 55% dei partecipanti ha affermato di aver iniziato a manifestare disturbi del sonno in particolare l'insonnia.

Per quanto riguarda la sfera lavorativa, il 50% dei partecipanti dichiara un aumento della fatica percepita durante lo svolgimento delle attività lavorative.

Invece, il 70% degli studenti inclusi nello studio dichiara un peggioramento nella capacità di concentrazione.

Inoltre, indagando l'ambito psichico è emerso che il 53,8% dei partecipanti ha affermato che la pandemia ha in qualche modo influito negativamente sul loro stato emotivo. Infatti, il 16,5% di loro sembra aver sviluppato sintomi di tipo depressivo sia moderati che intensi, il 28,8% presentava gravi sintomi relativi all'ansia e l'8,1% presentava sintomi relativi allo stress.

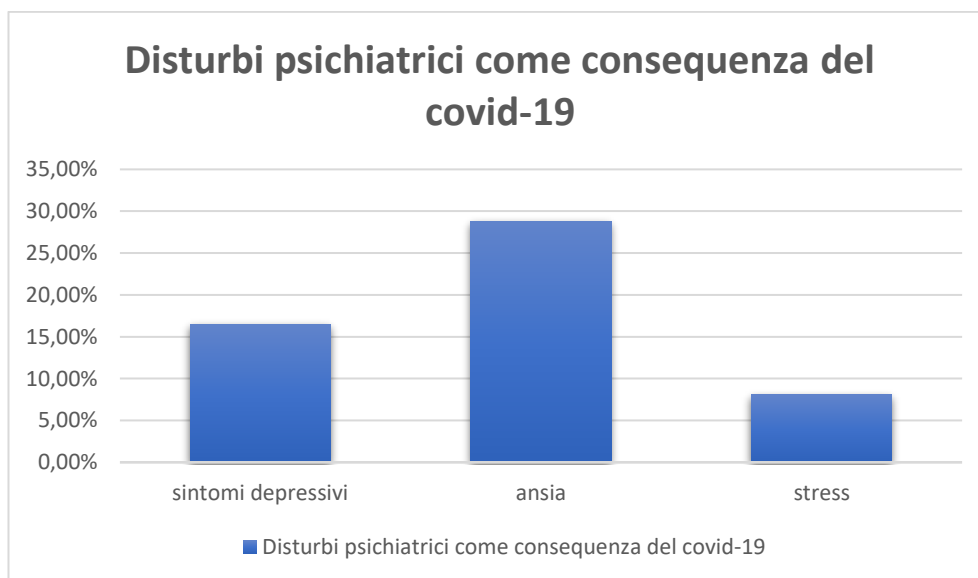


Figura 9: Percentuale disturbi psichiatrici come conseguenza al Covid-19.

I partecipanti all'esperimento che hanno mostrato una maggior frequenza nella presenza di traumi psicologici erano quelli con un'età compresa tra i 12 e i 24; questo può essere spiegato dal fatto che molti di loro sono studenti che hanno dovuto far fronte anche alla chiusura delle scuole per lunghissimi periodi.

5.2 TRATTAMENTO PAZIENTI CON LONG COVID

Per il trattamento di soggetti con Long Covid bisogna utilizzare un approccio multidisciplinare: si segue un iter composto da valutazione, trattamento sintomatico e dei problemi sottostanti alla sindrome, fisioterapia, terapia occupazionale e supporto psicologico.

La terapia e il periodo di follow up deve essere personalizzato e questo può essere reso migliore grazie ad una buona valutazione d'entrata del paziente.

Da più di un anno è partita la campagna vaccinale contro il Covid-19 e dai dati aggiornati al 16 maggio 2022 emerge che il 65,6% della popolazione mondiale ha ricevuto almeno la prima dose del ciclo vaccinale, mentre il 59,6% della popolazione mondiale ha completato il ciclo vaccinale. Grazie alla campagna vaccinale, il mondo sta lentamente tornando alla normalità, anche se si parla di una normalità adattata ad uno stile di vita che non sarà come quello che avevano prima della pandemia. Il dottor Michele Cucchi, psichiatra e psicoterapeuta, evidenzia il fatto che le persone ad oggi attuano dei meccanismi di ragionamento diversi rispetto al periodo pre-pandemia. In particolare, si ha un calcolo del rischio che porta ad una sovrastima di eventi avversi e questo conduce alla non volontà di volersi assumere dei rischi quando hanno la percezione di non avere la situazione sotto controllo (Michele Cucchi, 2022).

CONCLUSIONE

Con questo elaborato, si è dimostrato che il neurotropismo del Covid-19 provoca alterazioni delle funzioni cognitive quali, funzioni esecutive, memoria e attenzione che sembrerebbero perdurare anche dopo la guarigione dal virus.

Grazie all'attenzione posta sul neuro-covid si è potuto andare a fondo su alcune tematiche come quella riguardanti il delirio che, come evidenziato, è causato dalla tempesta di citochine oppure anche dall'esperienza in terapia intensiva e questo permette di tenere alta l'allerta soprattutto con pazienti più anziani, in modo da prevenire un avanzamento di tale sindrome.

Il neuro-covid è stato un aspetto della pandemia molto spesso ignorato, ma ad oggi ci sono molti studi che pongono l'attenzione su quelle che sono le sequele che il Covid-19 può lasciare a livello cognitivo. Questi studi permettono di capire a fondo quali sono le correlazioni e gli elementi che portano al verificarsi di eventi che comportano un disfunzionamento delle funzioni cognitive. Inoltre, queste evidenze sono molto importanti anche perché permettono di poter studiare, prevenire e trattare quelli che sono i sintomi relativi al long covid.

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., et al. (2000). *Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging 21, 383–421.*
- Akrout, N.; Annane, D.; Sharshar, T. (2009). In *Mechanisms of brain signaling during sepsis. Curr Neuropharmacol. (2009) 7:296–301. doi: 10.2174/157015909790031175.*
- Alemanno, F., Houdayer, E., Parma, A., Spina, A., Del Forno A., Scatolini, A., et al. (2021). *COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience 16:e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590.*
- Amalakanti, S., Arepalli, K.V.R., Jillella, J.P. (2021). *Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. Virusdisease 2021, 32, 146–149.*
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020). *The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 26:450–2. 10.1038/s41591-020-0820-9.*
- Arabi, Y., A. Harthi, J. Hussein, Bouchama A., Johani, S., Hajeer, A. et. al. (2015) *Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). Infection 2015, 43,(4), 495–501. https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y.*
- Ardila, A., Lahiri, D. (2020). *Executive dysfunction in COVID-19 patients. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2020, 14, 1377–1378.*
- Arnsten, A., (2015). *Stress weakens prefrontal networks: molecular insult to higher cognition. Nat. Neurosci. 18, 1376–1385. doi: 10.1038/nn.4087.*
- Arnsten, A.F.T., Mathew, R., Ubriani, R., Taylor, J.R., Li, B.M. (1999). *Alpha-1 noradrenergic receptor stimulation impairs prefrontal cortical cognitive function. Biol. Psychiatry 45, 26–31. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00296-0.*
- Asadi-Pooya, A.A, Simani, L.. (2020). *Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review.*
- Asadi-Pooya, A.A, Simani, L. (2020). *Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. J Neurol Sci. 2020;413:116832.*
- Bahtiyar, S., Gulmez Karaca, K., Henckens, MJAG, Roozendaal, B. (2020). *Norepinephrine and glucocorticoid effects on the brain mechanisms underlying memory accuracy and generalization. Mol. Cell. Neurosci. 108:103537. doi: 10.1016/j.mcn.2020.103537.*
- Baig, A.M. (2020). *Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. CNS Neurosci Ther.*
- Bianchetti, A., Rozzini, R., Guerini, F., Boffelli, S., Ranieri, P., Minelli, G., et al. (2020). *Clinical presentation of COVID19 in Dementia patients. J. Nutr. Health Aging 24, 560–562. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1.*

- Brann, D.H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Berge, K.V.D., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I.C., Chou, H.-J., Fletcher, R.B., et al. (2020). *Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci. Adv. 2020, 6, eabc5801*
- Brown, E. E., Kumar, S., Rajji, T. K., Pollock, B. G., and Mulsant, B. H (2020). *Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. Am. J. Geriatr. Psychiatry 28, 712–721. doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.010.*
- Canet, G., Hernandez, C., Zussy, C., Chevallier, N., Desrumaux, C. and Givalois, L. (2019). *Is AD a stress-related disorder? Focus on the HPA axis and its promising therapeutic targets. Front. Aging Neurosci. 11:269. doi: 10.3389/fnagi.2019.00269.*
- Carda, S., Invernizzi, M., Bavikatte, G., Bensmail, D., Bianchi, F., Deltombe, T., Draulans, N., Esquenazi, A., Francisco, GE., Gross, R., Jacinto, LJ., Perez, SM., O'Dell, MW., Reebye, R., Verduzco-Gutierrez, M., Wissel, J., Molteni, F. (2020). *The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, doi:https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001.*
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. (2020). *Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J Am Med Assoc 2020; 324(6):603e5.*
- Carlos, W.G., Dela Cruz, C.S., Cao, B., Pasnick, S., Jamil, S. (2020). *Novel Wuhan (2019 nCoV) coronavirus Am. J. Respir. Crit. Care Med. 201, P 7-8.*
- Chang, Ling, M., Wei, L., Xie, L., Zhu, G., Dela Cruz, C.S., et al. (2020). *Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China, Jama 323, 1092-1093.*
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. (2020). *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet; 395, 507–513.*
- Chiao, C.Y., Wu, H.S., Hsiao, C.Y. (2015). *Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: a systematic review. Int. Nurs. Rev. 62, 340–350. doi: 10.1111/inr.12194.*
- Cui, J., Li, F., Shi, Z.L. (2019). *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 181-92. 10.1038/s41579-018-0118-9.*
- Dawson, P., Rabold, E.M., Laws, R.L., Conners, E.E., Gharpure, R., Yin, S., Buono, S.A., Dasu, T., Bhattacharyya, S., Westergaard, R.P., et al. (2020). *Loss of taste and smell as distinguishing symptoms of coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis. 2020, 72, 682–685.*
- De Pins, B., Cifuentes-Díaz, C., Thamila Farah, A., López-Molina, L., Montalban, E., Sancho-Balsells, A., et al. (2019). *Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer disease. J Neurosci. (2019) 39:2121–18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019.*

- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dube, M., Talbot, P.J. (2019). *Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses* 2019, 12, 14.
- Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., Xin, Y., Zhuang, L. (2020). *ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed. Pharmacother.* 2020, 131, 110678.
- D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Addante, F., Ciccone, F., Cascavilla, L., Paris, F., et al. (2015). *Caregiver burden characterization in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. Int. J. Geriatr. Psychiatry* 30, 891–899. doi: 10.1002/gps.4232.
- Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R. P., & Dittus, R. (2001). *Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). JAMA*, 286(21), 2703–2710. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>.
- Etters, L., Goodall, D., Harrison, B.E. (2008). *Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature. J. Am. Acad. Nurse Pract.* 20, 423–428. doi: 10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x.
- Faison, KJ., Faria, SH., Frank, D. (1999). *Caregivers of chronically ill elderly: perceived burden. J. Community Health Nurs.* 16, 243–253. doi: 10.1207/S15327655JCHN1604_4.
- Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., Espinosa, PS. (2020). *Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): : Encephalopathy. Cureus* 2020, 12, e7352.
- Geddes, L. (2020). *Why strange and debilitating coronavirus symptoms can last for months. New Sci* 2020. . <https://www.newscientist.com/article/mg24632881-400-why-strange-and-debilitating-coronavirus-symptoms-can-last-for-months/>.
- Geddes, JR., Husain, M., et al. (2021). *6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet psychiatric.* 2021 May;8(5):416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
- Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., Hughes, C. G., Chandrasekhar, R., Pun, B. T., Boehm, L. M., Elstad, M. R., Goodman, R. B., Bernard, G. R., Dittus, R. S., & Ely, E. W. (2018). *Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: A prospective cohort study. The Lancet: Respiratory Medicine*, 6(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6).
- Goldstein, (2019). In Goldstein, *PSICOLOGIA COGNITIVA connettere mente, ricerca ed esperienza comune*.
- Goldfarb, E.V., Chun, M.M., Phelps, E.A. (2016). *Memory-guided attention: independent contributions of the hippocampus and striatum. Neuron.* (2016) 89:317–24. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.014.

- Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., Husain, L. (2020). *Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ* 2020; 370:m3026.
- Grist, J.J., Marro, B., Lane, TE. (2018). *Neutrophils and viral-induced neurologic disease. Clin Immunol* 2018; 10.1016/j.clim.2016.05.009., 189: 52–56. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.009.
- Guan, W.J., Ni, ZY., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., et al. (2020). *Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl Clinical J Med.* (2020) 382 :1708–20. 10.1056/NEJMoa2002032.
- Guo, P., Ballesteros, AB., Yeung, SP., Liu, R., Saha, A., Curtis, L., et al. (2022). *COVCOG 1: Factors Predicting Physical, Neurological and Cognitive Symptoms in Long COVID in a Community Sample. A First Publication From the COVID and Cognition Study.* medRxiv [preprint]. doi: 10.1101/2021.10.26.21265525.
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, SR, Jolly, AE, Grant, JE, Patrick, F., et al. (2021). *Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. Eclin. Med.* 39:101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044.
- Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., Elie M. (2001). *Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med* 2001; 161: 1099–1105. doi: 10.1001/archinte.161.8.1099.
- Heneka, M.T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D., Brown, R. (2020). *Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. Alzheimers Res. Ther.* 2020, 12, 69
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., et al. (2020). *Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. New England J Med.* (2020) 382:2268–70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Hopkins, R.O., Weaver, LK., Collingridge, D., Parkinson, R.B., Chan, K.J., Orme, J.F.Jr. (2005). *Two-year cognitive, emotional, and quality-of life outcomes in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:340–347.
- Hornuss, D., Lange, B., Schröter, N., Rieg, S., Kern, W., Wagner, D. (2020). *Anosmia in COVID-19 patients. Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 1426–1427.
- Huang, C., Wang, Y., Li X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet* 395, 497-506.
- Hughes, T.B., Black, B.S., Albert, M., Gitlin, L.N., Johnson, D.M., Lyketsos, CG., et al. (2014). *Correlates of objective and subjective measures of caregiver burden among dementia caregivers: influence of unmet patient and caregiver dementia-related care needs. Int. Psychogeriatr.* 26, 1875–1883. doi: 10.1017/S1041610214001240.
- Hwang, J. M., Kim, J. H., Park, J. S., Chang, M. C., and Park, D. (2020). *Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Neurol. Sci.* 41, 2317–2324. doi: 10.1007/s10072-020-04541-z.

- Iadecola, C., Anrather, J., Kamel, H. (2020). *Effects of COVID-19 on the nervous system. Cell* 2020, 183, 16–27.e1.
- Jacomy, H., Fragoso, G., Almazan, G., Mushynski, WE e Talbot, PJ (2006). *L'infezione da coronavirus umano OC43 induce encefalite cronica che porta a disabilità nei topi BALB/C. Virologia* 349, 335–346. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.049.
- Jewell, P., Ansorge, O., Kuker, W., Irani, S.R., Zamboni, G. (2016). *Tocilizumab-associated multifocal cerebral thrombotic microangiopathy. Neurol Clin Pract.* (2016) 6:e24–e26. doi: 10.1212/CPJ.000000000000220.
- Joosten, E.A.J., Houweling, D.A. (2004). *Local acute application of BDNF in the lesioned spinal cord anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Neuroreport.* (2004) 1163–6. doi: 10.1097/00001756-200405190-00016.
- Kanmogne, G.D., Fonsah, J.Y., Umlauf, A., Moul, J., Doh, R.F., Kengne, A.M., Tang, B., Tagny, C.T., Nchindap, E., Kenmogne, L., et al. (2020). *Attention/Working memory, learning and memory in adult cameroonians: Normative data, effects of HIV infection and viral genotype. J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2020, 26, 607–623.
- Khan, B.A., Perkins, A.J., Gao, S., et al. (2017). *The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: a novel delirium severity instrument for use in the ICU. Crit Care Med* 2017; 45: 851–857. doi: 10.1097/CCM.0000000000002368.
- Knopp, P., Miles, A., Webb, T.E., Mcloughlin, B.C., Mannan, I., Raja, N., et al. (2020). *Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. Eur Geriatr Med.* (2020) 11:1089–94. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4.
- Kuhn, J.H, Radoshitzky, S.R., Li, W., Wong, S.K., Choe, H., Farzan, M. (2006). *The SARS Coronavirus receptor ACE 2 A potential target for antiviral therapy. In: Holzenburg A, Bogner E, editors. New Concepts of Antiviral Therapy. Boston, MA: Springer, U. S. (2006). p. 397–418.*
- Kumar, S., Veldhuis, A., Malhotra, T. (2021). *Neuropsychiatric and cognitive sequelae of COVID-19. Front. Psychol.* 2021, 12, 577529.
- Kwong, K.C.N.K., Mehta, P.R., Shukla, G., Mehta, A.R. (2020). *COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. J. Clin. Neurosci.* 2020, 77, 13–16.
- Lam, M.H., Wing, Y., Yu, M.W. (2009). *Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: longterm follow-up. Arch Intern Med* 2009; 169:2142–2147.
- Leonard, M., McInerney, S., McFarland, J., Condon, C., Awan, F., O'Connor, M., et al. (2016). *Comparison of cognitive and neuropsychiatric profiles in hospitalised elderly medical patients with delirium, dementia and comorbid delirium–dementia Bmj aperto .* (2016) 6:e009212. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009212.
- Li, T., Lu, H., Zhang, W. (2020). *Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 1;9(1):687–90.

- Li, Y.C., Bai, W.Z., Hashikawa, T. (2020). *The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Feb 27.*
- Liu, S., Li, C., Shi, Z., Wang, X., Zhou, Y., Liu, J., et al. (2017). *Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in Alzheimer's J. Clin. Nurs. 26, 1291–1300. doi: 10.1111/jocn.13601.*
- Liu, S., Liu, J., Wang, X.D., Shi, Z., Zhou, Y., Li, J., et al. (2018). *Caregiver burden, sleep quality, depression, and anxiety in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal lobar degeneration, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. Int. Psychogeriatr. 30, 1131–1138. doi: 10.1017/S1041610217002630.*
- Loewenstein, D.A., Arguelles, S., Bravo, M., et al. (2001). *Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2001;56(2):P78-P84.*
- Manzo, C., Gareri, P., Castagna, A. (2017). *Psychomotor agitation following treatment with hydroxychloroquine. Drug Saf - Case Rep (2017) 4:6. doi: 10.1007/s40800-017-0048-x.*
- Mao, L., Wang, M., Chen, S.Y., He, Q., Chang, J., Hong, C., et al. (2020). *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv. 2020;(02.22.20026500).*
- Marra, A., Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Patel, M. B., Hughes, C. G., Jackson, J. C., Thompson, J. L., Chandrasekhar, R., Ely, E. W., & Brummel, N. E. (2018). *Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. Critical Care Medicine, 46(9), 1393–1401. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003218.*
- Mart, M. F., & Ware, L. B. (2020). *The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome. Expert Review of Respiratory Medicine, 14(6), 577–586. https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1743182.*
- Mehraeen, E., Behnezhad, F., Salehi, M.A, Noori, T., Harandi, H., SeyedAlinaghi, S. (2020). *Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): A review of current evidence. Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 2020, 278, 307–312.*
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). *COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, 395(10229), 1033–1034. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.*
- Miners, S., Kehoe, P.G., Love, S. (2020). *Cognitive impact of COVID-19: Looking beyond the short term. Alzheimers Res. Ther. 2020, 12, 170.*
- Mioshi, E., Foxe, D., Leslie, F., Savage, S., Hsieh, S., Miller, L., et al. (2013). *The impact of dementia severity on caregiver burden in frontotemporal dementia and*

Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 27, 68–73. doi: 10.1097/WAD.0b013e318247a0bc.

- Miyashita, S., Yamada, T., Mikami, T., Miyashita, H., Chopra, N., and Rizk, D. (2020). *Impact of dementia on clinical outcomes in elderly patients with coronavirus 2019 (COVID-19): an experience in New York. Geriatr. Gerontol. Int.* 20, 732–734. doi: 10.1111/ggi.13942.
- Morris, J.C., Ernesto, C., Schafer K., Coats, M., Leon, S., Sano, M., et al. (1997). *Clinical dementia rating training and reliability in multicentre studies: the Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. Neurology* 48, 1508–1510. doi: 10.1212/wnl.48.6.1508.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Izquierdo-Domínguez, A., Marin, C., Klimek, L., Wang, D.-Y., Liu, Z. (2020). *The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: A tale of many countries. Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020, 20, 61.
- NabaviNikki. (2020). *Long covid: how to define it and how to manage it. BMJ* 2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3489>. m3489.
- Netland, J., Meyerholz, D.K., Moore, S., Cassell, M., Perlman, S. (2008). *Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J. Virol.* 2008, 82, 7264–7275.
- Ng, T.K.S., Ho, C.S.H., Tam, W.W.S., Kua, E.H., Ho, R.C.M. (2019). *Decreased serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's Disease (AD): a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci.* (2019) 20:257. doi: 10.3390/ijms20020257.
- Pandharipande, P.P., Girard, T.D., Jackson, J.C., et al. (2013). *BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med* 2013; 369: 1306–1316. doi: 10.1056/NEJMoa1301372
- Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., et al. (2006). *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology* 2006; 104: 21–26. doi: 10.1097/00000542-200601000-00005.
- Papastavrou, E., Kalokerinou, A., Papacostas, S.S., Tsangari, H., Sourtzi, P. (2007). *Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. J. Adv. Nurs.* 58, 446–457. doi: 10.1111/j.1365-2648.2007.04250.x.
- Perego, E. (2020). *Tratto da Twitter* 20 May. 2020. <https://twitter.com/elisaperego78/status/>.
- Pilon, M.H., Poulin, S., Fortin, MP, Houde, M., Verret, L., Bouchard, R.W., et al. (2016). *Differences in rate of cognitive decline and caregiver burden between Alzheimer's disease and vascular dementia: a retrospective study. Neurology (ECronicon)* 2, 278–286.
- Poduri, R., Joshi, G., Jagadeesh, G. (2020). *Drugs targeting various stages of the SARS CoV-2 life cycle: exploring promising drugs for the treatment of Covid-19. Cell signal* (2020) 74:109721. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109721.

- Poon, E. (2019). *A systematic review and meta-analysis of dyadic psychological interventions for BPSD, quality of life and/or caregiver burden in dementia or MCI*. *Clin. Gerontol.* 22, 1–21. doi: 10.1080/07317115.2019.1694117.
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., Griffith, B. (2020). *COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [published online ahead of print, 2020 Mar 31]*.
- Prieto, G.A., Tong, L., Smith E.D., Cotman, C.W. (2019). *TNF α and IL-18 but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse*. *Neurochem Res.* (2019) 44:49–60. doi: 10.1007/s11064-018-2517-8.
- Raggi, A., Tasca, D., Panerai, S., Neri, W., Ferri, R. (2015). *The burden of distress and related coping processes in family caregivers of patients with Alzheimer’s disease living in the community*. *J. Neurol. Sci.* 358, 77–81. doi:10.1016/j.jns.2015.08.024.
- Rainero, I., Bruni, A. C., Marra, C., Cagnin, A., Bonanni, L., Cupidi, C. (2021). *The impact of COVID-19 quarantine on patients with dementia and family caregivers: a nation-wide survey*. *Front. Aging. Neurosci.* 18:625781. doi:10.3389/fnagi.2020.625781.
- Raper, J., Kovacs-Balint, Z., Mavigner, M., Gumber, S., Burke, M.W., Habib, J., Mattingly, C., Fair, D., Earl, E., Feczko, E., et al. (2020). *Long-term alterations in brain and behavior after postnatal Zika virus infection in infant macaques*. *Nat. Commun.* 2020, 11, 2534.
- Riedijk, S.R., De Vugt, M.E., Duivenvoorden, H.J., Niermeijer, M.F., Van Swieten, J.C., Verhey, F.R., et al. (2006). *health-related quality of life and coping in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease*. *Dement. Geriatr Cogn. Disord.* 22, 405–412. doi: 10.1159/000095750.
- Riffin, C., Van Ness, PH, Wolff, J.L., Fried, T. (2019). *Multifactorial examination of caregiver burden in a national sample of family and Geriatr. unpaid caregivers*. *J Am. Geriatr. Soc* 67, 277–283. doi: 10.1111/jgs.15664.
- Sharma, D., Kanneganti, T. D. (2016). *The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation*. *J. Cell Biol.* 213, 617–629. doi: 10.1083/jcb.201602089.
- Sheng, B., Cheng, S.K., Lau, K.K., Li, H.L., Chan, E.L. (2005). *The effects of disease severity, use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases*. *Eur. Psychiatric: J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 20, 236–242.
- Suzuki, M., Hotta, M., Nagase, A., Yamamoto, Y., Hirakawa, N., and Satake, Y. (2020). *The behavioral pattern of patients with frontotemporal dementia during the COVID-19 pandemic*. *Int. Psychogeriatr.* doi: 10.1017/S104161022000109X.
- Sy, M., Kitazawa, M., Medeiros, R., Whitman, L., Cheng, D., Lane, T. E., et al. (2011). *Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice*. *Am. J. Pathol.* 178, 2811–2822. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.012

- Tancredi, V., D'Arcangelo, G., Grassi, F., Tarroni, P., Palmieri, G., Santoni, A., et al. (1992). *Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices*. *Neurosci Lett.* (1992) 146:176–8. doi: 10.1016/0304-3940(92)9 0071-E.
- The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: Inclusiveness is safer. (2014). *The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: Inclusiveness is safer*. *BMC Medicine*, 12, Article 141. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0141-2>
- Townsend, L., Dyer, A.H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., et al. (2020). *Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection*. *PloS One* 2020;15(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>. e0240784.
- Tsapanou, A., Papatriantafyllou, J.D., Yiannopoulou, K., et al. (2021). *The impact of COVID-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers*. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021; 36:583–587.
- Valiuddin, H.M., Kalajdzic, A., Rosati, J., Boehm, K., Hill, D. (2020). *Update on neurological manifestations of SARS-CoV-2*. *West. J. Emerg. Med.* 2020, 21, 45–51
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M.A., Davies, N.W.S., Pollak, T.A., Tenorio, E.L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., et al. (2020). *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study*. *Lancet Psychiatry* 2020, 7, 875–882.
- Velavan, T.P., Meyer, C.G. (2020). *The COVI-19 epidemic*. *Trop Med Int Healt.* 2020 Mar;25(3):278-280. doi: 10.1111/tmi.13383. DOI: 10.1111/tmi.13383.
- Vintimilla, R., Hall, J., Johnson, L., O'Bryant, S. (2019). *The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: a cross-sectional study of the HABLE cohort*. *Medicine* 98, e15605.
- Walker, K. A., Gottesman, R. F., Wu, A., Knopman, D. S., Gross, A. L., Mosley, T. H., et al. (2019). *Systemic inflammation during midlife and cognitive change over 20 years: the ARIC Study*. *Neurology* 92, e1256–e1267.
- Wang, S., Hammes, J., Khan, S., Gao, S., Harrawood, A., Martinez, S., Moser, L., Perkins, A., Unverzagt, F. W., Clark, D. O., Boustani, M., & Khan, B. (2018). *Improving Recovery and Outcomes Every Day after the ICU (IMPROVE): Study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 19(1), Article 196. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2569-8>.
- Wolfs, C.A., Kessels, A., Severens, J.L., Brouwer, W., de Vugt, M.E., Verhey, F.R., et al. (2012). *Predictive factors for the objective burden of informal care in people with dementia: a systematic review*. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 26, 197–204. doi: 10.1097/WAD.0b013e31823a6108.
- Wong, A.C.P., Li, X., Lau, S.K.P., Woo, P.C.Y. (2019). *Global Epidemiology of Bat Coronaviruses*. *Viruses*. 2019;11(2):174. doi:10.3390/v11020174.
- World Health Organization WHO Timeline - COVID-19. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline—covid-19> (accessed April 20, 2020).

- Wu, Z., McGoogan, J.M. (2020). *Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control Prevention*. *JAMA*. (2020) 323:1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Wu, S.Y., Pan, B.S., Tsai, S.F., Chiang, Y.T., Huang, B.M., Mo, F.E., et al. (2020). *BDNF reverses aging-related microglial activation*. *J Neuroinflamm* . (2020) 17:210. doi: 10.1186/s12974-020-01887-1.
- Xu, K., Li, X. (2018). *Risk factors for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Med. Sci. lun. int. Med. J. esp. Clin. ris*. 2018; 24 :1417–1423.
- Yamada, K., McEwen, B. S., Pavlides, C. (2003). *Site and time dependent effects of acute stress on hippocampal long-term potentiation in freely behaving rats*. *Exp. Brain Res*. 152, 52–59. doi: 10.1007/s00221-003-1519-0.
- Young, S.J. (2021). *Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis* . *ACS Chemical neuroscience* 12 (4), 573–580.
- Zheng, J., Li, G., Chen, S., Wang, J., Olson, J.E., Xia, H., et al. (2014). *Angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1–7)/Mas axis protects brain from ischemic injury with a tendency of age-dependence*. *CNS Neurosci Ther*. (2014) 20:452–9. doi: 10.1111/cns.12233.
- Zhou, Z., Kang, H., Li, S., Zhao, X. (2020). *Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: From neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms*. *J. Neurol*. 2020, 267, 2179–2184
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., et al. (2020). *Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nat. Cell Biol*. 2020, 588, E6.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. (2020). *The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients*. *J Psychiatr Res*. (2020) 129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al. (2020). *China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

SITOGRAFIA

<https://www.humanitas-care.it/news/covid-19-attenzione-anche-alla-dimensione-psicologica/>

https://www.treccani.it/enciclopedia/funzioni-esecutive_%28Dizionario-di-Medicina%29/.

<https://www.rainews.it/archivio-rainews/articoli/covid-problemi-cognitivi-comportamentali-5f204067-9530-4db4-9d30-fe566745e1fe.html>