



F. Vincenzi

RIASSUNTO

La persistenza di sequele patologiche, molte delle quali interessano il Sistema Nervoso, l'ambito cognitivo e il tono dell'umore, è frequente nei pazienti paucisintomatici affetti da COVID-19, anche all'avvenuta negativizzazione dei test laboratoristici.

Tali sequele sono riassunte sotto il termine "Sindrome Long COVID" e sono vissute come invalidanti, in quanto determinano un sensibile calo della Qualità di vita percepita dai pazienti.

– Allo stato attuale non esiste terapia mirata per queste sequele neurologiche e si lascia al naturale decorso post-infettivo e al tempo il compito di portarle a risoluzione.

In questo *trial* è stata testata l'azione di BDNF 4CH somministrato a 10 pazienti affetti da Sindrome Long COVID, contestualmente valutati con la scala ACE-R per la determinazione della presenza e dell'entità di sintomatologia neurologica, e successivamente per la valutazione dell'efficacia dell'intervento terapeutico.

PAROLE CHIAVE COVID-19, SINDROME LONG COVID, SEQUELE NEUROLOGICHE, BDNF LOW DOSE, ACE-R

SUMMARY: Persistence of pathological sequelae, many of which affect the Nervous System, the cognitive domain, and the mood, is common in paucisymptomatic patients COVID-19, even upon successful negativization of laboratory tests. These sequelae are summarized under the term "Long COVID Syndrome" and are experienced as disabling, as they result in a significant decrease in patients' perceived Quality of life.

– Currently, there is no targeted therapy for these neurological sequelae and it is left to the natural post-infectious course and time to reach resolution.

In this trial we tested the action of BDNF 4CH administered to 10 patients with Long COVID Syndrome, contextually assessed with the ACE-R scale to determine the presence and extent of neurological symptomatology, and subsequently to evaluate the efficacy of the therapeutic intervention.

KEY WORDS: COVID-19, LONG COVID SYNDROME, NEUROLOGICAL SEQUELAE, LOW DOSE BDNF, ACE-R

GUNA-BDNF, UN SUPPORTO NEUROLOGICO NELLA SINDROME LONG COVID – UN TRIAL ESPLORATIVO

*GUNA-BDNF, A NEUROLOGICAL SUPPORT IN
LONG COVID SYNDROME.*

– AN EXPLORATORY TRIAL

INTRODUZIONE

Scoperto nel corso del 2019, SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome - CoronaVirus 2*), più generalmente noto come COVID-19, ha spinto la maggioranza dei governi mondiali ad intraprendere misure di contenimento, mediche e di ricerca, senza precedenti per entità ed estensione globale.

– Benchè non prive di complicazioni e di problematiche, tali misure hanno contribuito a ridurre l'impatto e la mortalità da COVID-19, permettendo una migliore gestione dei ricoveri, la progressiva riduzione del numero degli accessi alle terapie intensive e l'istituzione di un periodo di isolamento dei pazienti non gravi, gestiti a domicilio dal medico

di famiglia con sola terapia sintomatica, in attesa del naturale decorso dell'infezione (cosiddetta "vigile attesa") (1).

Proprio in questi pazienti si è resa evidente la tendenza del SARS-CoV-2 a determinare sequele a medio-lungo termine (fino al 37% dei pazienti soffre ancora di sintomi a 3-6 mesi nel post-acuto) (2), soprattutto per quanto concerne la sfera neurologica.

Le sequele neurologiche accusate sono molteplici; tra queste si annoverano per frequenza (3,4) (FIG. 1):

- limitazione severa della capacità di concentrazione, nota con il termine di "brain fog" (nebbia cerebrale)
- cali di memoria
- deficit attentivo
- anomalie saltuarie

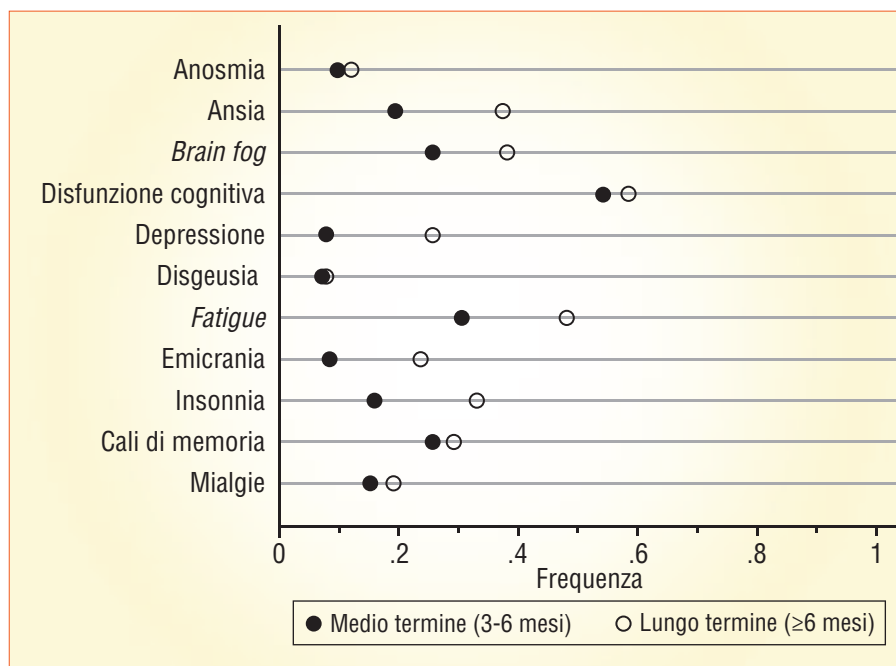


FIG. 1

Prevalenza a medio e lungo termine delle sequele post-infettive da SARS-CoV-2.

– Tradotto da: Hagiya H. et Al. – Call for correction: Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci. 2022 May 15;436:120232. doi: 10.1016/j.jns.2022.120232.

- disturbi del sonno
- intorpidimento distale
- anosmia e disgeusia
- cefalea
- astenia e mialgie
- ansia
- depressione.

Un discorso a parte merita la Depressione, molto diffusa tra i pazienti guariti alle cui cause si aggiunge l’impatto del periodo di isolamento, oltre all’azione del virus stesso sul SNC (5).

Considerando la lunga durata di risoluzione (4) e che queste alterazioni si presentano spesso associate, è evidente l’impatto sulla Qualità di vita (NdR, **Quality of Life = QoL**) dei pazienti, indeboliti sia nelle capacità di relazione, nella produttività in ambito lavorativo e nella sfera privata, sia dall’azione fisica del virus stesso e dal peso psicologico delle misure messe in atto per arginare il contagio.

– Il *trial* presentato in questo articolo si propone di indagare una possibile misura di trattamento efficace e di semplice utilizzo per coprire il vuoto terapeutico nella gestione dei pazienti con se-

quele neurologiche COVID-19. In questi pazienti, infatti, i farmaci antivirali non trovano più indicazione, avendo superato la fase di positività al tampone di ricerca di particelle virali, ma che tuttavia soffrono di sequele neurologiche tali da inficiare notevolmente la QoL quotidiana.

Queste sequele sono frequenti e vedono come principale causa il particolare processo infettivo di SARS-CoV-2, che danneggia i neuroni attraverso molteplici vie di danno organico che culminano nel SNC.

– Come prima azione, il virus impatta l’Apparato respiratorio con una forte reazione infiammatoria (cascata citochinica) che esita in grave ipossia, la quale riduce drasticamente le riserve metaboliche dei neuroni e ne provoca una prima sofferenza.

Il principale recettore a cui il virus si lega, l’enzima ACE2, è espresso anche a livello encefalico nei neuroni e nelle cellule gliali; questo rende conto dell’accentuato tropismo di SARS-CoV-2 per il Tessuto nervoso (4).

– A ciò si aggiunge la condizione di

ipercoagulabilità favorente gli incidenti cardio-embolici della quale soffrono i soggetti infetti, anche se paucisintomatici (6); da ultimo, la possibilità di encefalopatia su base tossico-metabolica, oltre che infiammatoria (7).

A questi meccanismi citati si aggiunge la possibile slatentizzazione del DNA virale già presente a livello del SNC sotto forma di sequenze integrate nella cromatina neuronale.

– I virus che attuano questa tattica di sopravvivenza sono numerosi e comuni, tra i quali, ad esempio, **Herpes Simplex Virus** (HSV), **Citomegalovirus** (CMV) e **Epstein-Barr Virus** (EBV).

Nonostante il meccanismo sia ancora oggetto di studio, esistono prove dell’aumentato rischio di slatentizzazione di virus DNA a spiccato tropismo nervoso in corso di COVID-19 (8).

MATERIALI E METODI

– Criteri di arruolamento

Per questo studio sono stati selezionati **10 pazienti**, tutti in buone condizioni di salute, omogenei per età e genere, fattori di rischio, grado di istruzione (livello universitario) e attività lavorativa, accomunati dall’aver sofferto di sintomatologia COVID-19 e positività ai tamponi rapidi o molecolari con conseguente periodo di isolamento nei 3-6 mesi precedenti, senza ospedalizzazione o ricorso a intensivizzazione.

– Sono stati inclusi pazienti che lamentavano *discomfort* nella QoL relazionale e, soprattutto, lavorativa, imputabile a sintomi neurologici quali discalculie, deficit mnestici, anomalie e difficoltà di concentrazione e di ragionamento, non accusati precedentemente all’infezione SARS-CoV-2 e non ancora risoltisi, nonostante la totale negativizzazione ai test sierologici.

– Sono stati esclusi i pazienti con potenziali cause di deficit cognitivo, deficit cognitivo diagnosticato e pazienti di età >65 aa.

I pazienti hanno mantenuto invariato il proprio stile di vita per tutto il tempo dello studio, senza introdurre modifiche come incremento o decremento dell'attività fisica o lavorativa, o nuove terapie farmacologiche.

– BDNF

Come potenziale strumento di supporto in corso di malattia e promotore del recupero di questi pazienti, è stato individuato il **BDNF**, neurotrofina prodotta nel Sistema Nervoso, per le sue spiccate proprietà di guida alla differenziazione delle cellule neuronali, di sostegno all'attività cerebrale, in particolare per il consolidamento della memoria a breve termine in memoria a lungo termine a livello ippocampale (9) e di plasticità sinaptica (10), in particolare delle terminazioni glutammatergiche e GABAergiche (FIG. 2).

– BDNF, inoltre, interagisce con i radicali liberi dell'Ossigeno coinvolti nel processo di invecchiamento della *Substantia nigra*, Ippocampo e Corteccia (11).

Il BDNF somministrato è nella formulazione diluita (4CH) e dinamizzata, già testata positivamente poichè in grado, nel modello murino, di fornire maggiori quantità di sostanza biodisponibile a livello del SNC (e quindi oltre la Barriera Emato-Encefalica) rispetto ai dosaggi tradizionali (12).

– La formulazione *low dose* (Guna Laboratori - Milano) garantisce anche un "fine-attunement" (NdR: sintonizzazione fine) dei Sistemi fisiologici e una ridotta possibilità di effetti collaterali (13).

Prodotto nel Sistema Nervoso Centrale, soprattutto nell'Ippocampo e nella Corteccia, BDNF viene rilasciato con meccanismo sia autocrino sia paracrino; la sua azione si esplica attraverso il contatto con il recettore TrkB e con il recettore a bassa affinità per le neurotrofine p75NTR (14).

A livello encefalico, numerosi studi

hanno correlato livelli inadeguati di BDNF alle più note patologie, come Corea di Huntington e Malattia di Alzheimer, oltre che Depressione, rendendo evidente il suo ruolo chiave nella regolazione dei processi encefalici volti al mantenimento del parenchima neurale, alla differenziazione di nuovi neuroni e alla formazione di nuove sinapsi (15).

– Scala ACE-R

Nella fase di ideazione di questo *trial* si è presentata l'importante necessità di individuare uno strumento che permettesse, al di là della sola raccolta anamnestica, la valutazione dello stato cognitivo dei pazienti in modo attendibile, sia antecedentemente sia successivamente la somministrazione di BDNF.

– La ricerca di questo strumento non è stata semplice, in quanto i disturbi neurologici riferiti dai pazienti presi in esa-

me non erano indicativi di un franco *cognitive impairment*, ma piuttosto di una sofferenza non profonda e senza carattere di vera patologia; se da un lato i pazienti fino ad allora sani riferivano il proprio *status* come invalidante, dall'altro le comuni scale per la valutazione della Demenza erano inadeguate, poiché tarate su pazienti anziani e/o portatori noti di deficit cognitivo.

A questo fine è stata individuata, come miglior strumento per l'*assessment* del deficit cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*) e di sintomatologia neurologica subclinica, la scala *Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised* (**ACE-R**), derivata dalla ACE, per distinguere il deficit cognitivo lieve (MCI) dal normale deficit cognitivo attribuibile ai cambiamenti legati all'invecchiamento (16).

La versione *Revised* è stata creata allo scopo di incrementare la sua specificità.

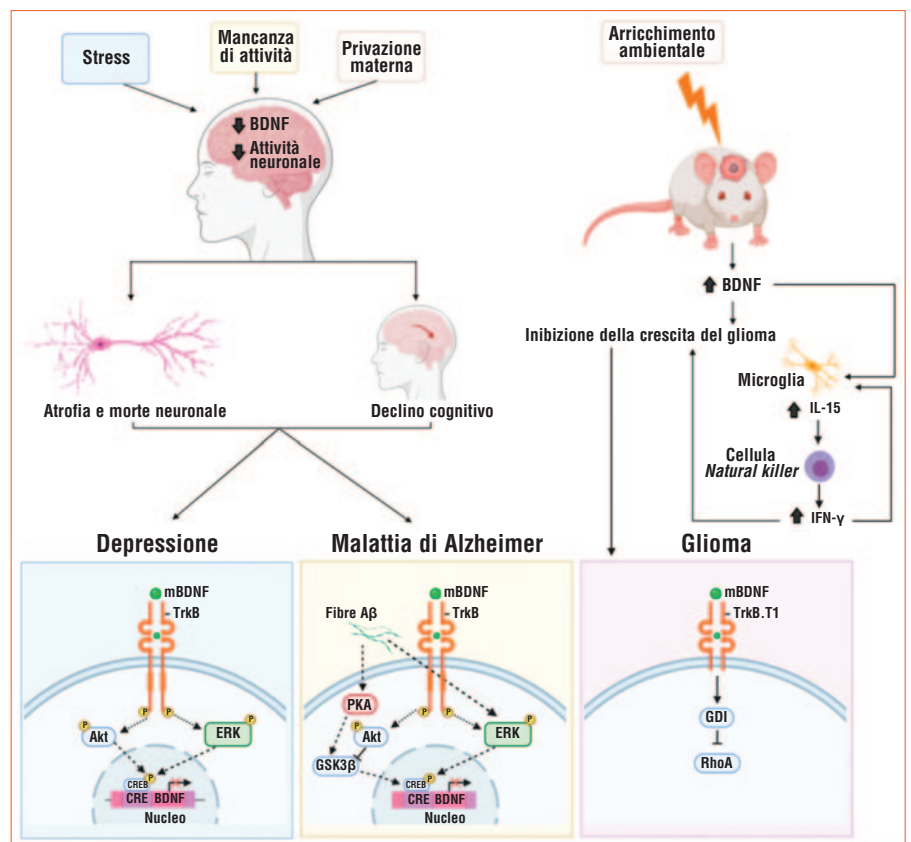


FIG. 2

Deficit di BDNF in alcuni processi neuropatologici.

– Tradotto da: Colucci-D'Amato L. et Al. – Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777.

Di semplice e rapida somministrazione (15-20 minuti), la scala ACE-R è tradotta e adattata in italiano; analizza 5 domini cognitivi: **1)** attenzione/orientamento, **2)** memoria, **3)** linguaggio, **4)** rapidità di ragionamento e **5)** orientamento visuo-spaziale (17).

– Tutti gli *items* necessari all'esecuzione del **Mini-Mental State Evaluation** test (MMSE) sono inclusi nella ACE-R, per-

mettendo – così – di estrapolare due risultati con una sola scala valutativa.

Unitamente alla scala ACE-R, per la valutazione dei risultati del *trial*, ci si è serviti dei PROMs (*Patient-related Outcome Measures*), i resoconti personali dei pazienti, fondamentali e da tenere in considerazione, dato l'obiettivo del *trial* di migliorare la QoL, condizione di cui solo il paziente può dare un resoconto

definitivo e veramente attendibile.

– Per la determinazione dei PROMs, sono stati richiesti a ciascun paziente pareri personali sulla causa maggiore di *discomfort* legata al deficit cognitivo al momento dell'ingresso nel *trial* e, a studio concluso, sull'eventuale miglioramento della QoL percepito rispetto alla condizione di inizio.

TAB. 1

Paziente	Età (aa), Genere	Punteggio ACE-R (pre-terapia)	Quality of life (pre-terapia)	Punteggio ACE-R (post-terapia)	Quality of life (post-terapia)	MMSE
1	29, F	93/100	"Spesso ho vuoti di memoria"	99/100	"Ho percepito un miglioramento tangibile"	27
2	62, F	97/100	"Dopo il COVID faccio molta più fatica a concentrarmi nei momenti critici al lavoro"	100/100	"Non sono più così rallentata nel lavoro e riesco a gestire meglio anche momenti di forte stress"	28
3	63, M	96/100	"Sono diventato più lento nel fare calcoli semplici"	99/100	"Ho recuperato con gli interessi, sono molto soddisfatto!"	29
4	59, M	94/100	"Nella vita di tutti i giorni perdo facilmente oggetti, anche importanti"	97/100	"Mi scordo ancora gli oggetti in giro, ma riesco a ricordare più facilmente dove li ho lasciati"	27
5	26, F	92/100	"Mi rimproverano spesso di essere distratta"	99/100	"Mi distraigo meno e i miei studi ne hanno beneficiato"	28
6	28, M	100/100	"Ho numerose anomie che mi mettono in imbarazzo fra amici"	100/100	"Il problema delle anomie si è quasi risolto"	30
7	27, M	94/100	"Quando mi sveglio la mattina non mi sento adeguatamente riposato"	99/100	"Sono ancora spossato al mattino, ma ho notato che durante il giorno riesco a studiare meglio"	28
8	60, F	97/100	"Mi sento intontita al lavoro e mi occorre più tempo per carburare"	98/100	"Sono più soddisfatta di come rendo al lavoro"	27
9	63, F	93/100	"A volte devo farmi ripetere frasi che ho appena sentito"	96/100	"Sento che la mia attenzione è migliorata e l'hanno notato anche le mie amiche"	29
10	30, M	96/100	"Devo prendermi una pausa dal lavoro perché mi sento affaticato"	98/100	"Resto concentrato più a lungo e riesco a svolgere compiti più complessi"	28

– Terapia

Al momento dell'arruolamento ciascun paziente è stato valutato tramite la scala ACE-R; successivamente è stato somministrato **Guna-BDNF** alla posologia di **15 gtt x 2 vv/die** (mattina e sera) per un periodo di 4 settimane consecutive.

– Alla fine delle prime 4 settimane di terapia, la posologia è stata ridotta a 15 gtt/die al mattino per ulteriori 4 settimane, misura intrapresa per accomodare la *compliance* dei pazienti e permettere una maggiore aderenza alla terapia.

– Di concerto alla terapia principale, è stato prescritto un drenaggio della ECM con **Galium-Heel®**, **30 gtt/die**, per tutta la durata della terapia (8 settimane).

Come suddetto, i pazienti non hanno modificato in maniera sostanziale il proprio stile di vita nel corso del *trial*.

– Al termine del periodo di terapia è stata nuovamente somministrata la scala ACE-R e raccolte le esperienze personali dei partecipanti (PROMs).

RISULTATI E DISCUSSIONE

I punteggi iniziali appaiono tutti sopra soglia per la diagnosi clinica di Demenza sia secondo la scala ACE-R (82-88/100), sia mediante MMSE, stimato per ciascun paziente durante l'esecuzione del questionario ACE-R (**TAB. 1**).

– Il quadro di partenza, pertanto, rende conto di una popolazione di pazienti giovani (5 pz.) e senior <65 aa (5 pz.), senza precedenti diagnosi di disturbi cognitivi che, pur non raggiungendo i valori dei pazienti affetti da Demenza, lamentavano sequele neurologiche post COVID-19, quantificabili mediante l'utilizzo della scala ACE-R.

Nel campione considerato, i domini particolarmente interessati sono stati quelli dell'**attenzione**, dell'**orientamento** e della **memoria**; minimamente col-

pito quello della fluenza e, praticamente non inficiati, il linguaggio e l'orientamento visuo-spaziale.

Analizzando i risultati post-terapia si può evidenziare come Guna-BDNF abbia prodotto un aumento degli *score* della scala ACE-R in **tutti** i pazienti, benché l'entità di questo miglioramento sia risultata variabile tra i soggetti.

– Parimenti, anche i PROMs hanno reso conto di una chiara percezione del miglioramento della QoL con una quasi totale risoluzione delle problematiche percepite come conseguenza delle sequele neurologiche.

Si rilevi come la percezione della QoL non sia necessariamente legata alle *performance* cognitive: nello studio vi sono stati pazienti che lamentavano minimo *discomfort* a fronte di punteggi profondamente inficiati e contemporaneamente pazienti con un apprezzabile miglioramento ai test che non hanno riferito una altrettanto significativa variazione della QoL.

Anche i pazienti con punteggi pressoché perfetti lamentavano – tuttavia – saltuarie problematiche della sfera cognitiva che hanno trovato parziale risoluzione grazie alla terapia intrapresa.

CONCLUSIONI

Questo *trial* ristretto ha messo in evidenza la possibilità quantificabile di recupero cognitivo accelerato da sequele neurologiche COVID-19, a seguito dell'integrazione con Guna-BDNF e l'effetto della terapia sulla QoL percepita dai pazienti.

Ad oggi non esistono terapie per prevenire o migliorare il recupero dei deficit cognitivi conseguenti a infezione SARS-CoV-2; pertanto la terapia con Guna-BDNF potrebbe trovare uno spazio efficace nella cura dei pazienti con sequele post-infettive.

– Il comprovato effetto benefico dell'assunzione di Guna-BDNF sulla plasticità

neurale ed il sostegno che fornisce a memoria e concentrazione potrebbero aprire la strada alla possibilità di utilizzarne l'integrazione durante il periodo di recupero generale successivo alla negativizzazione SARS-CoV-2, riducendo l'impatto sulla vita di relazione e lavorativa dei pazienti, le possibili sequele neurologiche, o in corso di malattia, per supportare il Sistema Nervoso Centrale e scongiurare sequele durature o invalidanti.

Resta da indagare circa l'efficacia di Guna-BDNF nella prevenzione e protezione dalle turbe psicologiche e psichiatriche legate ai danni provocati dal virus, prima tra tutti la Depressione, e al necessario periodo di isolamento preventivo.

I commenti raccolti dai partecipanti al *trial* lasciano trasparire a questo proposito anche un miglioramento delle prestazioni cognitive e del tono dell'umore.

– Oltre alla modulazione psicologica, anche le possibilità offerte dall'integrazione di BDNF 4CH con altre neurotrofine come NGF 4CH si prospettano come promettenti ambiti di futura ricerca.

Non da ultimo, è stato possibile individuare uno strumento diagnostico valido per lo studio dei deficit cognitivi in pazienti giovani/senior <65 aa sani, scarsamente considerati nelle comuni scale di valutazione neurologica, attraverso la scala ACE-R, da considerare un efficace strumento nelle prossime ricerche in questo ambito.

È tuttavia necessario specificare come un solo risultato, benché positivo, non sia sufficiente ad ampliare le nostre conoscenze circa l'interazione tra BDNF 4CH e Sistema Nervoso Centrale e di tutti i suoi possibili utilizzi.

Resta – comunque – un primo passo molto incoraggiante nella ricerca di una terapia affidabile e riproducibile contro i sintomi neurologici COVID-19 e uno spunto di riflessione su quanto questa neurotrofina sia ancora in grado di offrire in termini di gestione terapeutica. ■

Bibliografia

- Al-Tawfiq J.A. and Memish Z.A. – COVID-19 isolation strategies: What have we learned. *Travel Med Infect Dis.* **2022** Sep-Oct;49: 102416.
- Taquet M. et Al. – Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* **2021** Sep 28;18(9):e1003773.
- Graham E.L. et Al. – Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol.* **2021** May;8(5):1073-1085.
- Hagiya H. et Al. – Call for correction: Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* **2022** May 15; 436:120232.
- Renaud-Charest O. et Al. – Onset and Frequency of Depression in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 144, Dec **2021**; 129-37.
- Connors J.M. and Levy J.H. – Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* **2020** Jul;18(7):1559-1561.
- Somani S. et Al. – De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* **2020** Jul;7(7):1240-1244.
- Simonnet A. et Al. – High Incidence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Human-Herpes Virus-6 Reactivations in Critically Ill Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Now*, vol. 51, n. 3, May **2021**, 296-99.
- Silhol M. et Al. – Effect of Aging on Brain-Derived Neurotrophic Factor, ProBDNF, and Their Receptors in the Hippocampus of Lou/C Rats. *Rejuvenation Research*, vol. 11, n. 6, Dec **2008**.
- Colucci-D'Amato L. et Al. – Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n. 20, Oct **2020**.
- Petzold A. et Al. – Chronic BDNF Deficiency Leads to an Age-Dependent Impairment in Spatial Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 120, Apr **2015**, p. 52-60.
- Molinari C. et Al. – The Role of BDNF on Aging-Modulation Markers. *Brain Sciences*, vol. 10, n. 5, May **2020**.
- Uberti F. et Al. – Highly Diluted Acetylcholine Promotes Wound Repair in an In Vivo Model. *Advances in Wound Care*, vol. 7, n. 4, Apr **2018**.
- Waterhouse E.G. and Xu B. – New Insights into the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Synaptic Plasticity. *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 42, n. 2, Sept **2009**.
- Lu B. et Al. – BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* **2014**; 220:223-50.
- Mioshi E. et Al. – The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* **2006** Nov; 21(11):1078-1085.
- Siciliano M. et Al. – The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci.* **2016** Mar; 37(3):385-92.

L'autore ringrazia gli A.A. da cui sono tratte le Figg. 1 e 2.

Riferimento bibliografico

VINCENZI F. – Guna-BDNF, un supporto neurologico nella Sindrome Long COVID.
– Un *trial* esplorativo.
La Med. Biol., **2023/2**; 43-48.

autore

Dott. Vincenzi Francesco
– Medico in formazione specialistica
in Medicina Fisica e Riabilitativa
I – 41037 Mirandola (MO)