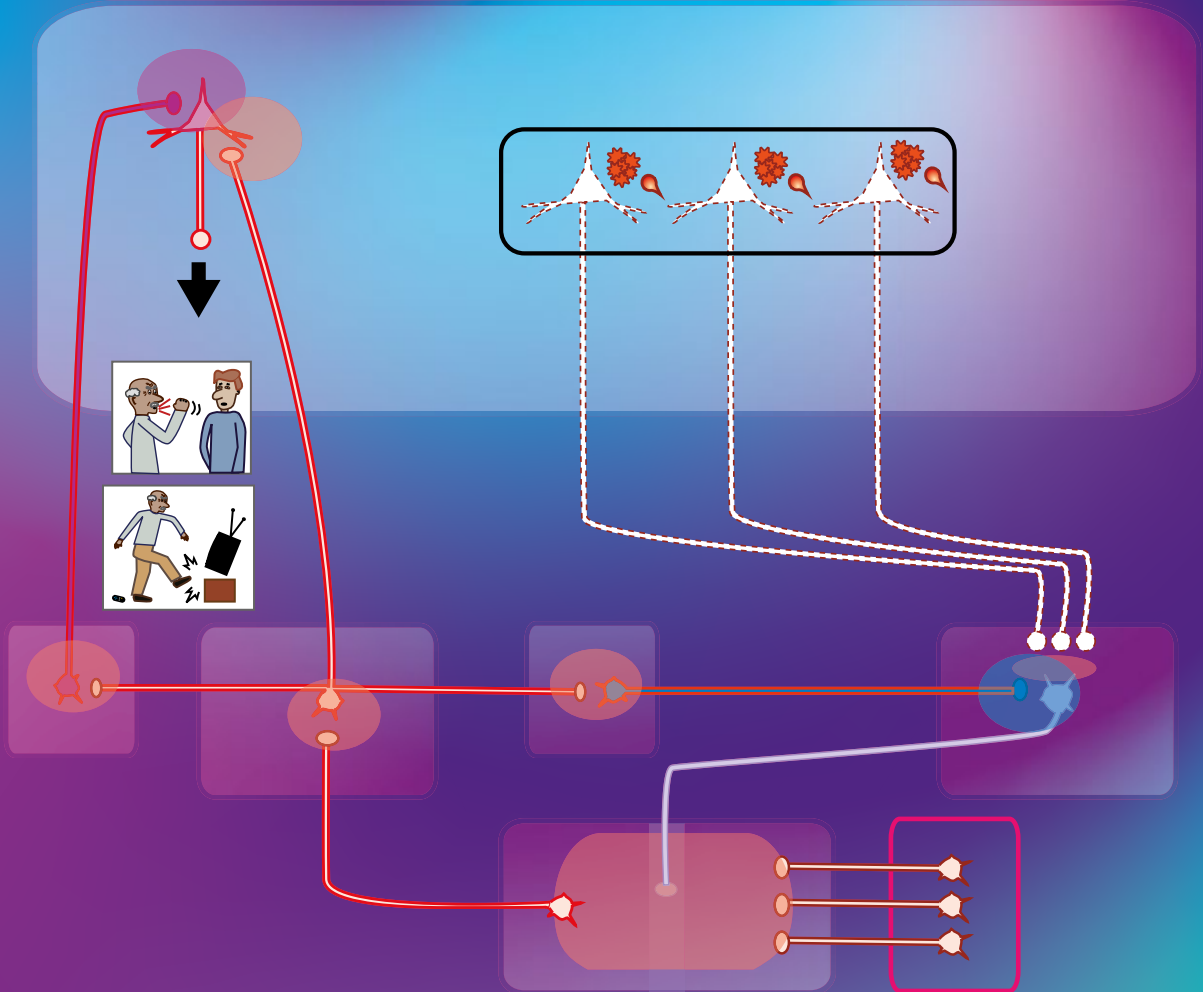


Stephen M. Stahl

PSICOFARMACOLOGIA ESSENZIALE

Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche

Terza edizione italiana digitale



edi-ermes

PSICOFARMACOLOGIA ESSENZIALE

Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche

Stephen M. Stahl

PSICOFARMACOLOGIA ESSENZIALE

Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche

Terza edizione italiana sulla quinta originale

edi-ermes

Psicofarmacologia essenziale - Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche
di Stephen M. Stahl
Terza edizione italiana

Copyright © 2022 Edi.Ermes s.r.l., Milano

ISBN 978-88-7051-809-2 - Edizione a stampa

ISBN 978-88-7051-810-8 - Edizione digitale

Titolo originale:

Stahl's Essential Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Practical Applications - Fifth Edition

Stephen M. Stahl

© Stephen M. Stahl 1996, 2000, 2008, 2013, 2021 - Pubblicato da Cambridge University Press

Questa traduzione di Stahl's Essential Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Practical Applications è pubblicata su licenza di Cambridge University Press

Tutti i diritti letterari e artistici sono riservati.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org.

L'Editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La riproduzione a mezzo fotocopia degli esemplari esistenti nelle biblioteche di tali opere è pertanto consentita, senza limiti quantitativi.

Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'Editore, una successiva edizione, le opere presenti in catalogo di altri Editori o le opere antologiche.

Un libro è il prodotto finale di una serie molto articolata di operazioni che esige numerose verifiche sui testi e sulle immagini. È quasi impossibile pubblicare un volume senza errori.

Saremo grati a quanti, avendone riscontrato la presenza, vorranno comunicarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo volume vogliate utilizzare il seguente indirizzo:

Relazioni esterne - Edi.Ermes srl - viale Enrico Forlanini 65, 20134 Milano

Mail: redazione@eenet.it

Le procedure descritte e consigliate in questo manuale sono frutto della ricerca e del lavoro di un gruppo di autorevoli medici nel rispetto delle tendenze attuali più diffuse nel mondo scientifico. Naturalmente le indicazioni fornite non devono essere considerate valide in assoluto ma vanno opportunamente valutate dal singolo professionista e adeguate alle reali condizioni cliniche del paziente. Pertanto gli Autori e l'Editore declinano ogni responsabilità per qualsiasi situazione problematica da riferirsi direttamente o indirettamente alle procedure descritte, all'eventuale presenza di errori o all'incompleta comprensione del testo da parte del lettore.

Disegni di Nancy Muntner

Traduzione di Laura Armetti

Stampato nel mese di giugno 2022 da Aziende Grafiche Printing - Peschiera Borromeo (MI)
per conto di Edi.Ermes - viale Enrico Forlanini 65, 20134 Milano
<http://www.ediermes.it>

Prefazione alla quinta edizione originale

Che cosa c'è di nuovo in questa quinta edizione? _____

In questa quinta edizione di *Stahl's Essential Psychopharmacology* ogni figura è stata rivista e aggiornata con una diversa veste grafica di colori, ombre ed evidenziazioni; circa la metà delle figure è completamente nuova. Il numero dei capitoli è diminuito di uno, con la fusione degli stabilizzatori dell'umore nei trattamenti per i disturbi dell'umore; la lunghezza del testo e il numero totale delle figure e delle tabelle sono rimasti più o meno invariati, sebbene tutti i capitoli siano stati rivisti, includendo tutti gli interventi elencati di seguito. Il numero delle Letture consigliate e voci bibliografiche è circa raddoppiato. Per 14 farmaci sono stati riportati nuovi usi e indicazioni e sono stati introdotti e descritti 18 nuovi composti.

I principali interventi rispetto all'edizione precedente includono:

- Una nuova trattazione degli RNA interferenti (iRNA) nei capitoli dedicati alle neuroscienze di base.
- Una revisione completa di tutti i capitoli in cui si utilizza la nomenclatura basata sulle neuroscienze, cioè la denominazione dei farmaci secondo il loro meccanismo d'azione e non secondo il loro uso.
- I farmaci per la depressione, dunque, non sono gli "antidepressivi", ma gli "inibitori della ricaptazione delle monoamine con attività antidepressiva"; i farmaci per la psicosi non sono gli "antipsicotici", ma gli "antagonisti serotoninergici e dopaminergici con attività antipsicotica".
- Il capitolo dedicato alla psicosi presenta:
 - una nuova trattazione delle vie dopaminergiche striatali dirette e indirette
 - una nuova presentazione delle amine traccia, dei loro recettori e della loro farmacologia
 - una revisione della classica teoria dopaminergica della psicosi
 - due nuove teorie della psicosi (serotoninergica e glutammatergica)
 - una trattazione della psicosi correlata alla demenza e alla malattia di Parkinson, oltre alla psicosi legata alla schizofrenia
 - un aggiornamento delle nuove indicazioni dei farmaci già approvati, come lurasidone, cariprazina e brexpiprazolo
 - una descrizione di cinque nuovi farmaci per la psicosi: lumateperone (approvato), xanomelina, pimavanserin, agonisti delle amine traccia associate ai recettori di tipo 1 (TAAR1) e roluperidone (in sviluppo)
 - un adeguamento dei dati di affinità recettoriale per tutti i farmaci
 - una nuova presentazione della discinesia tardiva e dei trattamenti con i nuovi farmaci, deutetabenazina e valbenazina
 - una descrizione rivista dei farmaci serotoninergici e dopaminergici per la psicosi che sono ora impiegati anche più spesso per la depressione
- Il capitolo dedicato ai disturbi dell'umore presenta:
 - una nuova trattazione degli stati misti
 - una descrizione aggiornata dei sottotipi recettoriali GABA-A (acido γ -aminobutirrico di tipo A) e dei siti di legame dei neurosteroidi
 - una nuova presentazione dei fattori di crescita neurotrofici e della neuroplasticità nella depressione
 - un'esposizione innovativa dell'infiammazione nella depressione
 - una ridefinizione degli stabilizzatori dell'umore
 - un approfondimento della descrizione del levomilnacipran e della vortioxetina
 - una nuova spiegazione sul trattamento della funzionalità cognitiva nella depressione
 - alcuni farmaci nuovi: neurosteroidi, ketamina, esketamina, associazioni del destrometorfano, destrometadone
 - una descrizione approfondita della resistenza al trattamento e delle terapie di potenziamento per gli inibitori della ricaptazione monoaminergica, come brexpiprazolo, ketamina, esketamina, e di studi clinici su cariprazina e pimavanserin
 - un ampliamento della trattazione delle nuove ipotesi delle alterazioni neuroplastiche a valle in seguito alla terapia con antagonisti NMDA (N-metil-D-aspartato), come ketamina, esketamina e altri

- un approfondimento del trattamento della depressione bipolare con nuove indicazioni e nuovi farmaci, come lurasidone e cariprazina
- Il capitolo dedicato all'ansia presenta:
 - lo spostamento dei disturbi ossessivo-compulsivi (OCD) nel capitolo dedicato all'impulsività
 - la presentazione del disturbo da stress post-traumatico (PTSD) come un disturbo traumatico piuttosto che un disturbo d'ansia
 - un'enfasi sui sintomi ansiosi piuttosto che sui disturbi d'ansia
 - lo spostamento del GABA nel capitolo dedicato ai disturbi dell'umore
 - una revisione della discussione sui trattamenti dei singoli disturbi d'ansia
 - una trattazione rivista sulla combinazione di psicoterapia e psicofarmacologia per i sintomi dell'ansia
- Il capitolo dedicato al dolore presenta:
 - nuovi criteri per la diagnosi della fibromialgia
- Il capitolo dedicato al disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) presenta:
 - una descrizione delle nuove e molteplici formulazioni di metilfenidato e amfetamina
 - una discussione sui nuovi farmaci all'orizzonte, come viloxazina e altri
 - una presentazione del concetto della soglia di efficacia degli stimolanti nell'ADHD
 - un approfondimento della trattazione sul neurosviluppo nell'ADHD
- Il capitolo dedicato ai disturbi del sonno presenta:
 - un notevole ampliamento della descrizione neuroscientifica delle oressine
 - un approfondimento del ruolo dell'istamina
 - una descrizione molto dettagliata dei neurotrasmettitori nel ciclo sonno/veglia
 - una presentazione del concetto dei diversi livelli di soglia di farmaci con meccanismi diversi per indurre lo stato di sonno
 - una trattazione approfondita degli antagonisti dei recettori oressinergici a duplice azione, come il nuovo farmaco lemborexant
 - una descrizione del pitolisant, un recente antagonista H3 per la narcolessia
 - un'introduzione al solriamfetol, un nuovo inibitore della ricaptazione della noradrenalina e dopamina (NDRI)
 - un ampliamento della discussione sui ritmi circadiani
- Il capitolo dedicato alla demenza presenta:
 - una nuova trattazione dell'acetilcolina e dei recettori colinergici
 - un'introduzione alle teorie dei circuiti della memoria nella psicosi e nell'agitazione correlata alla demenza
 - un ridimensionamento dell'ipotesi della cascata dell'amiloide
 - una nuova descrizione dei trattamenti emergenti per i sintomi comportamentali della demenza, compresi pimavanserin per la psicosi nella demenza da tutte le cause, e brexpiprazolo e destrometorfano/bupropione per l'agitazione nella malattia di Alzheimer
 - un approfondimento della descrizione della malattia di Alzheimer e una nuova presentazione delle caratteristiche cliniche e neuropatologiche della demenza vascolare, con corpi di Lewy, frontotemporale e correlata alla malattia di Parkinson
- Il capitolo finale dedicato all'impulsività, compulsività e alle sostanze d'abuso presenta:
 - una descrizione dell'innovativa combinazione tra psicoterapia e farmaci allucinogeni e dissociativi per la depressione resistente al trattamento
 - un aggiornamento e un ampliamento del disturbo da uso di oppioidi e del suo trattamento
 - un approfondimento del sistema neurotrasmettitoriale degli endocannabinoidi e dell'uso della marijuana a scopi ricreativi, d'abuso e terapeutici
 - un aggiornamento sull'*ecstasy* e sulla psilocibina
 - una revisione dei disturbi impulsivo-compulsivi

Che cosa *non* è cambiato in questa quinta edizione? _____

Quello che non è cambiato in questa nuova edizione è lo *stile didattico* delle prime quattro edizioni: questo testo tende a presentare i fondamenti della psicofarmacologia in una forma semplificata e facilmente comprensibile enfatizzando la spiegazione dei fenomeni patologici e dei meccanismi d'azione dei farmaci. Come nelle precedenti edizioni, sebbene il numero totale dei riferimenti bibliografici sia raddoppiato dall'edizione precedente, il testo non è estensivamente corredato da citazioni bibliografiche che si riferiscono ad articoli pubblicati, ma piuttosto sono citati libri, recensioni e un ridotto numero di articoli originali, con un elenco limitato di letture consigliate per ciascun capitolo, ma che preparano il lettore alla consultazione di libri più complessi come pure della letteratura biomedica.

L'organizzazione delle nozioni da apprendere continua ad applicare i principi dell'*apprendimento pro-*

grammato basato, soprattutto, sulla ripetizione e sull'interazione, che si sono dimostrate capaci di potenziare la memorizzazione. Pertanto si suggerisce che chi si avvicina per la prima volta al libro, lo consulti dall'inizio alla fine, studiando solamente le figure e le relative didascalie in quanto ogni concetto illustrato nel testo è anche trattato nelle figure. Una volta consultate tutte le figure dei vari capitoli, si raccomanda di tornare all'inizio del libro e di leggere l'intero testo, studiando contemporaneamente anche le figure. Dopo che il testo è stato letto, l'intero libro può essere rapidamente studiato di nuovo semplicemente riferendosi alle varie figure presenti. Questo metodo porterà a un determinato livello di apprendimento programmato incorporando gli elementi della ripetizione e dell'interazione con l'apprendimento visivo. Si spera che i concetti appresi visivamente rinforzino i concetti appresi astrattamente leggendo il testo scritto, soprattutto per quelli di voi che sono principalmente "persone che apprendono visivamente" (cioè, chi impara dalla visualizzazione dei concetti piuttosto che dalla loro lettura). Per quelli di voi che hanno già una familiarità con la psicofarmacologia, questo libro dovrebbe essere di facile lettura, dall'inizio alla fine. Scorrere le pagine del testo e le figure avanti e indietro dovrebbe rappresentare un valido approccio di interazione. Dopo aver completato lo studio dell'intero testo, dovrebbe poi risultare semplice studiare tutto il libro consultando di nuovo le figure.

Come sta crescendo la famiglia dei libri e dell'offerta formativa di *Essential Psychopharmacology*?

Ampliamento della gamma dei libri di *Essential Psychopharmacology*

Questa quinta edizione di *Essential Psychopharmacology* è la nave ammiraglia, ma non l'intera flotta della serie, che propone un'intera gamma di prodotti per il lettore interessato. Dozzine di libri e risorse digitali esaustive accompagnano infatti questo libro. Sono ora disponibili:

- per i farmaci psicotropi, *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*, tradotto da **Edi.Ermes** (4^a ed., 2021)
- per i farmaci psicotropi specifici per bambini e adolescenti, *Stahl's Essential Psychopharmacology: Children and Adolescents*, tradotto da **Edi.Ermes** (2022)

- per la depressione e i disturbi bipolari, *Depression and Bipolar Disorder*, tradotto da **Edi.Ermes** (2011)
- per i farmaci di interesse neurologico, *Essential Neuropharmacology: the Prescriber's Guide*
- per i farmaci contro il dolore, *Essential Pain Pharmacology: the Prescriber's Guide*
- per le malattie mentali gravi, specificamente in ambito forense, *Management of Complex Treatment Resistant Psychotic Disorders* (con M. Cummings)

Per chi fosse interessato a comprendere come il manuale di psicofarmacologia e le guide per la prescrizione farmacologica possano trovare applicazione nella pratica clinica sono ora disponibili tre libri di *Case Studies*:

- *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology* che tratta 40 casi della mia personale pratica clinica
- *Case Studies*, 2^a ed., con casi documentati da Tom Schwartz, Università di Syracuse, New York
- *Case Studies*, 3^a ed., con casi provenienti dall'Università della California, Riverside, Dip.to di Psichiatria (con T. Cooper e G. Maguire)

Per gli studenti e i docenti che desiderano valutare obiettivamente la loro preparazione, ottenere i crediti di certificazione per l'abilitazione professionale negli Stati Uniti e impostare la programmazione della didattica e le lezioni, sono disponibili due libri:

- *Stahl's Self-Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians*, 3^a ed.
- *Best Practices in Medical Teaching*

Per chi fosse interessato a un'estesa trattazione viva dei diversi argomenti specialistici che riguardano la psicofarmacologia è disponibile la *Stahl's Illustrated Series*:

- *Antidepressants*, tradotto da **Edi.Ermes** (2011)
- *Antipsychotics: Treating Psychosis, Mania and Depression*, 2^a ed.
- *Mood Stabilizers*
- *Anxiety, Stress and PTSD*
- *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*
- *Chronic Pain and Fibromyalgia*
- *Substance Abuse and Impulsive Disorders*
- *Violence: Neural Circuits, Genetics and Treatment*
- *Sleep and Sleep Wake Disorders*
- *Dementia*

Per indicazioni e suggerimenti pratici e gestionali è disponibile la nuova serie di *Handbook*:

- *The Clozapine Handbook* (con J. Meyer)

- *Handbook of Psychotropic Drug Levels* (con J. Meyer)
- *Suicide Prevention Handbook* (con C. Moutier e A. Pisani)

Infine, è disponibile una serie di argomenti ultraspecialistici in continua espansione:

- *Practical Psychopharmacology* (applicazione degli studi basati sull'evidenza al trattamento, con J. Goldberg)
- *Violence in Psychiatry* (con K. Warburton)
- *Decriminalizing Mental Illness* (con K. Warburton)
- *Evil, Terrorism and Psychiatry* (con D. Marazitti)
- *Next Generation Antidepressants*
- *Essential Evidence-Based Psychopharmacology*, 2ª ed.
- *Essential CNS Drug Development*
- *Cambridge Textbook of Neuroscience for Psychiatrists* (con ME. Lynall e P. Jones)

Disponibili online

Essential Psychopharmacology Online

Ora potete anche avere la possibilità di consultare tutti questi libri con ulteriori integrazioni online visitando il sito *Essential Psychopharmacology Online* al link www.stahlonline.org.

Questo sito è anche collegato alla rivista *CNS Spectrums*, www.journals.Cambridge.org/CNS, di cui so-

no l'editor-in-chief e che è ora il giornale ufficiale del Neuroscience Education Institute (NEI), accessibile gratuitamente online ai membri di NEI. Questa rivista pubblica recensioni illustrate di argomenti attuali di psichiatria, salute mentale, neurologia, neuroscienze e psicofarmacologia.

Sito web NEI, www.neiglobal.com

- Permette di ottenere crediti ECM per questo libro e molti altri delle serie Stahl
- Consente di accedere al programma del Master in Psicofarmacologia, un corso online con certificazione che tratta tutti gli argomenti della *Stahl's Essential Psychopharmacology*
- Offre l'intera iconografia di questo libro in formato PowerPoint

Spero che il lettore possa comprendere che ci troviamo in un periodo incredibilmente eccitante per il campo delle neuroscienze e per la salute mentale, con stimolanti opportunità per il medico clinico che intende utilizzare gli interventi terapeutici attualmente disponibili e anticipare l'uso dei trattamenti futuri che probabilmente trasformeranno il campo della psicofarmacologia.

I migliori auguri per il vostro primo passo in questo affascinante viaggio.

Stephen M. Stahl, MD, PhD, DSc (Hon.)
*In memoria di DX. Freedman, mentore,
collega e guida scientifica*
A Shakila

Note all'edizione italiana

Le ragioni che conferiscono un pregio particolare e una rilevanza di spicco a questo testo nel panorama della psicofarmacologia sono davvero molteplici.

Innanzitutto l'*approccio multidisciplinare* permette di partire dal quadro sintomatologico del paziente psichiatrico e di arrivare alla molecolarità della farmacodinamica dei farmaci passando per il meccanismo patogenetico alla base del disturbo psichiatrico. Questo metodo soddisfa quindi sia le richieste del medico che si trova a gestire un paziente psichiatrico per cui selezionare i trattamenti più appropriati, sia le aspettative del neuroscienziato che intende studiare le potenzialità applicative della farmacologia molecolare in un contesto prettamente clinico.

Lo *stile didattico* di questo libro caratterizza tutta la produzione letteraria dell'Autore: centinaia di figure sintetizzano, semplificano e vivacizzano l'apprendimento della psicofarmacologia, sostenuto da uno stile comprensibile e preciso del testo scritto.

Una terza ragione dell'unicità di questo libro è l'*aggiornamento delle informazioni scientifiche* con costanti riferimenti alla letteratura più recente e alle nuove molecole in fase di studio preclinico o più avanzato.

La versione inglese del testo è rivolta principalmente a un pubblico statunitense; pertanto essa comprende alcuni farmaci non disponibili in Italia e descrive formulazioni che potrebbero non essere approvate nel nostro Paese. Per questo motivo numerose note contestualizzano il farmaco nella realtà italiana in base alle indicazioni riportate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>) e ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto depositati presso l'AIFA dai singoli produttori e consultabili presso il suddetto sito web.

È dunque facile dedurre quale lettore sia interessato a questo libro, come gli studenti di numerose facoltà, quali Medicina, Farmacia, Biologia, Scienze Infermieristiche e Psicologia, includendo le scuole di specializzazione in Psichiatria, Neurologia, Neuropsichiatria infantile e Farmacologia.

Questo testo è utile anche per il docente universitario che può sfruttare la parte iconografica curatissima e didatticamente stimolante per preparare le lezioni.

Lo specialista psichiatra, neurologo o psicologo, infine, può disporre di un utilissimo strumento per la propria attività professionale.

Laura Armetti, *PhD*

Indice

1. Neurotrasmissione chimica	1	bersaglio dei farmaci psicotropi.....	36
Basi anatomiche e chimiche		Dove sono i trasportatori	
della neurotrasmissione	1	dell'istamina e dei neuropeptidi?.....	37
Struttura generale di un neurone	2	Trasportatori vescicolari:	
Principi di neurotrasmissione chimica	5	sottotipi e funzioni	37
Neurotrasmettitori	5	Trasportatori vescicolari	
Neurotrasmissione: classica, retrograda		(famiglia genica SLC18):	
e di volume	6	bersaglio dei farmaci psicotropi.....	38
Accoppiamento eccitazione-secrezione	9	Recettori accoppiati alle proteine G	38
Cascata di trasduzione del segnale	10	Struttura e funzione	38
Quadro generale	10	Recettori accoppiati alle proteine G:	
Generazione di un secondo messaggero	13	bersaglio dei farmaci psicotropi.....	38
Dal secondo messaggero ai messaggeri		Enzimi:	
delle fosfoproteine	15	bersaglio dei farmaci psicotropi	48
Dal secondo messaggero		Enzimi di farmacometabolizzazione	
alla cascata delle fosfoproteine		citocromo P450:	
che modifica l'espressione genica.....	17	bersaglio dei farmaci psicotropi	51
Come la neurotrasmissione		Riassunto	52
modifica l'espressione genica.....	18		
Meccanismi molecolari		3. Canali ionici: bersaglio	
dell'espressione genica	19	dei farmaci psicotropi	55
Epigenetica	24	Canali ionici ligando-dipendenti:	
Quali sono i meccanismi molecolari		bersaglio dei farmaci psicotropi	55
dell'epigenetica?	24	Canali ionici ligando-dipendenti,	
Come l'epigenetica mantiene o cambia		recettori ionotropi e recettori accoppiati	
lo status quo	25	ai canali ionici	55
Breve accenno all'RNA	27	Canali ionici ligando-dipendenti:	
Splicing alternativo	27	struttura e funzione	57
RNA interferenti	28	Sottotipi pentamerici	57
Riassunto	29	Sottotipi tetramerici	59
		Spettro dell'attività agonista	61
		Stati diversi dei canali ionici	
		ligando-dipendenti.....	67
		Modulazione allosterica: PAM e NAM.....	69
		Canali ionici voltaggio-dipendenti:	
		bersaglio dei farmaci psicotropi	71
		Struttura e funzione	71
		Canali del sodio voltaggio-dipendenti.....	71
		Canali del calcio voltaggio-dipendenti	75
		Canali ionici e neurotrasmissione	78
		Riassunto	81
2. Trasportatori, recettori ed enzimi:			
bersagli dei farmaci psicotropi	31		
Trasportatori dei neurotrasmettitori:			
bersaglio farmacologico	32		
Classificazione e struttura.....	32		
Trasportatori monoaminergici			
(famiglia genica SLC6):			
bersaglio dei farmaci psicotropi.....	34		
Altri trasportatori dei neurotrasmettitori			
(famiglie geniche SLC6 ed SLC1):			

4. Psicosi, schizofrenia e circuiti dei neurotrasmettitori dopamina, glutammato e serotonina	83
Sintomi della psicosi	83
Le tre ipotesi principali della psicosi e i loro circuiti neurotrasmettitoriali	85
Classica ipotesi dopaminergica della psicosi e della schizofrenia	85
Circuiti neurotrasmettitoriali dopaminergici	86
Classica ipotesi dopaminergica dei sintomi positivi psicotici: iperattività dopaminergica mesolimbica ..	95
Corollario alla classica ipotesi dopaminergica della schizofrenia: ipoattività dopaminergica mesocorticale e sintomi cognitivi, negativi e affettivi della schizofrenia	98
Ipotesi glutammatergica della psicosi e della schizofrenia	101
Circuito neurotrasmettitoriale glutammatergico	101
Ipotesi dell'ipofunzionalità glutammatergica NMDA nella psicosi: il malfunzionamento dei recettori NMDA si ripercuote sugli interneuroni GABAergici della corteccia prefrontale	111
Ipotesi serotoninergica della psicosi e della schizofrenia	119
Circuiti neurotrasmettitoriali serotoninergici	119
Ipotesi dell'iperfunzionalità serotoninergica nella psicosi	136
Riassunto e conclusioni sulla neurotrasmissione dopaminergica, glutammatergica NMDA e serotoninergica nella psicosi	146
Schizofrenia come prototipo del disturbo psicotico	146
Oltre i sintomi positivi e negativi della schizofrenia	149
Quali sono le cause della schizofrenia?	153
Altre malattie psicotiche	161
Psicosi, depressione psicotica e mania psicotica correlate all'umore	162
Psicosi correlata alla malattia di Parkinson	162
Psicosi correlata alla demenza	162
Riassunto	163
5. Recettori dopaminergici e serotoninergici come bersaglio per la psicosi, per i disturbi dell'umore e altri: i cosiddetti "antipsicotici"	165
L'interazione con i recettori D2 della via mesolimbica/mesostriatale ha attività antipsicotiche	167
Sintomi negativi secondari dovuti all'interazione con i recettori D2 delle vie mesolimbica/mesostriatale e mesocorticale	169
Sintomi negativi secondari dovuti all'interazione con i recettori D2 mesolimbici	169
Sintomi negativi secondari dovuti all'interazione con i recettori D2 mesocorticali	169
Iperprolattinemia dovuta all'interazione con i recettori D2 tuberoinfundibulari	170
Effetti collaterali motori dovuti all'interazione con i recettori D2 nigrostriatali	171
Parkinsonismo farmaco-indotto	172
Distonia acuta farmaco-indotta	175
Acatisia	175
Sindrome neurolettica maligna	175
Discinesia tardiva	175
I recettori D2 come bersaglio di farmaci: i cosiddetti "antipsicotici" di prima generazione o tradizionali	185
Farmaci che agiscono sui recettori 5HT2A con o senza attività sui recettori D2	188
Regolazione dei recettori 5HT2A sul rilascio di dopamina in tre vie di valle	189
Farmaci che agiscono sui recettori 5HT1A e sui recettori D2 come agonisti parziali	194
Agonismo parziale D2	194
Come fa l'agonismo parziale D2 a causare meno effetti collaterali motori dell'antagonismo D2?	195
Agonismo parziale 5HT1A	198
Rapporto tra le affinità di legame dei farmaci per la psicosi, i loro effetti clinici e gli effetti collaterali	200
Attività antimaniacale	200
Attività antidepressiva nella depressione bipolare e unipolare	200
Attività ansiolitica	200
Agitazione nella demenza	201

Attività sedativo-ipnotica e sedativa	201	7. Trattamenti dei disturbi dell'umore: i cosiddetti "antidepressivi" e "stabilizzatori dell'umore"	289
Attività cardiometabolica	201	Definizione degli effetti clinici del trattamento per la depressione	290
Proprietà farmacologiche di alcuni antagonisti D2 di prima generazione	206	Come lavorano i bloccanti della ricaptazione monoaminergica nella depressione unipolare?	291
Clorpromazina	206	Definizione di uno stabilizzatore dell'umore: una definizione poco definita	294
Flufenazina	207	Farmaci per la depressione unipolare	295
Aloperidolo	207	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	295
Sulpiride	208	Agonisti parziali e inibitori della ricaptazione della serotonina	303
Amisulpride	208	Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina	304
Panoramica delle proprietà farmacologiche dei singoli antagonisti 5HT2A/D2 e degli agonisti parziali D2/5HT1A: i composti -pina, molti -done e un -rone, due -pip e un -rip	209	Inibitori della ricaptazione di noradrenalina e dopamina: bupropione	311
Composti -pina	223	Agomelatina	314
Molti composti -done e un composto -rone	229	Mirtazapina	315
Due composti -pip e un composto-rip	236	Antagonisti e inibitori della ricaptazione della serotonina	321
Antagonisti selettivi 5HT2A	241	Vortioxetina	323
Altri composti	242	Neurosteroidi	330
Trattamenti futuri per la schizofrenia	244	Depressione unipolare resistente al trattamento	333
Roluperidone Min 101	244	Scelta del trattamento sulla base dei test genetici	333
Antagonisti D3	244	Strategie di potenziamento per la depressione unipolare	334
Agonisti recettoriali delle amine traccia e SEP-363856	244	Monoterapie di seconda linea per la depressione resistente al trattamento	342
Agonisti colinergici	246	Farmaci per lo spettro del disturbo bipolare	351
Qualche altra idea	248	Bloccanti 5HT/DA: non solo per la psicosi e per la mania psicotica	351
Riassunto	248	Litio: il classico antimaniacale e stabilizzatore dell'umore	355
6. Disturbi dell'umore e circuiti dei neurotrasmettitori noradrenalina e acido γ-aminobutirrico	249	Antiepilettici come stabilizzatori dell'umore	356
Descrizione dei disturbi dell'umore	249	Antiepilettici con dimostrata efficacia nel disturbo bipolare	357
Spettro dell'umore	249	Le associazioni sono lo standard per il disturbo bipolare	362
Distinguere la depressione unipolare dalla depressione bipolare	254	Trattamenti futuri per i disturbi dell'umore	363
Carattere misto: i disturbi dell'umore sono progressivi?	256	Destrometorfano-bupropione e destrometorfano-chinidina	363
Neurobiologia dei disturbi dell'umore	257	Destrometadone	364
Neurotrasmettitori	257	Psicoterapia psichedelica	365
Ipotesi monoaminergica della depressione	268	Riassunto	367
Ipotesi recettoriale monoaminergica e fattori neurotrofici	268		
Oltre le monoamine: l'ipotesi della neuroplasticità e della neuroprogressione della depressione	270		
Sintomi e circuiti nei disturbi dell'umore	280		
Scegliere il trattamento sulla base del quadro sintomatologico	284		

8. Ansia, trauma e trattamenti	369	10. Disturbi del sonno e dello stato di veglia e trattamento: circuiti dei neurotrasmettitori istamina e oressina	415
Dimensioni sintomatologiche dei disturbi d'ansia	370	Neurobiologia del sonno e dello stato di veglia	416
Quando l'ansia diventa un disturbo d'ansia?	370	Spettro dello stato di attivazione cerebrale.....	416
Sovrapposizione dei sintomi del disturbo depressivo maggiore e dei disturbi d'ansia	372	Istamina.....	416
Sovrapposizione dei sintomi dei diversi disturbi d'ansia.....	373	Oressine/Ipocretine	421
Amigdala e neurobiologia della paura	374	Vie dell'attivazione cerebrale e del sonno per il ciclo sonno/veglia	427
Circuiti cortico-striato-talamo-corticali e neurobiologia dell'apprensione	377	Cicli ultradiani.....	428
Benzodiazepine come farmaci per l'ansia	377	Neurotrasmettitori e ciclo del sonno ultradiano	428
Ligandi $\alpha_2\delta$ come farmaci per l'ansia	379	Perché dormiamo?	429
Serotonina e ansia	380	Insomnia	432
Iperattività noradrenergica e ansia	380	Che cos'è l'insonnia?	432
Paura condizionata ed estinzione della paura	382	Diagnosi e comorbidità.....	432
Nuovi approcci terapeutici per i disturbi d'ansia	383	Trattamento dell'insonnia: farmaci con attività ipnotica	435
Trattamenti dei disturbi d'ansia	387	Benzodiazepine (modulatori allosterici positivi GABA-A).....	436
Disturbo d'ansia generalizzato	387	Composti Z (modulatori allosterici positivi GABA-A).....	436
Disturbo da attacchi di panico	388	Antagonisti dei recettori oressinergici a duplice azione.....	438
Disturbo d'ansia sociale.....	388	Ipnotici serotoninergici	439
Disturbo da stress post-traumatico.....	388	Antistaminici H1 come ipnotici.....	440
Riassunto	389	Antiepilettici come ipnotici	441
9. Dolore cronico e trattamento	391	Attività ipnotica e farmacocinetica: il sonno è in balia delle concentrazioni di farmaco?	441
Che cos'è il dolore?	391	Trattamenti comportamentali dell'insonnia	445
Dolore "normale" e attivazione delle fibre nervose nocicettive	393	Eccessiva sonnolenza diurna	445
Via nocicettiva al midollo spinale.....	393	Che cos'è la sonnolenza?.....	445
Via nocicettiva dal midollo spinale alle strutture cerebrali superiori.....	394	Cause di ipersonnia.....	446
Dolore neuropatico	396	Disturbi del ritmo circadiano.....	449
Meccanismi periferici nel dolore neuropatico	396	Farmaci che promuovono lo stato di veglia e trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna	453
Meccanismi centrali nel dolore neuropatico ..	397	Caffeina.....	454
Spettro dei disturbi dell'umore e dei disturbi d'ansia con sintomatologia dolorosa	400	Amfetamina e metilfenidato	454
Fibromialgia.....	400	Modafinil/Armodafinil	457
La sostanza grigia è ridotta nelle sindromi dolorose croniche?.....	401	Solriamfetol, un NDRI promotore della veglia.....	460
Sinapsi spinali discendenti nel corno dorsale e trattamento del dolore cronico	403	Pitolisant, un antagonista H3 presinaptico.....	460
Trattamenti farmacologici diretti ai circuiti sensibilizzati nelle condizioni dolorose croniche	409	Sodio oxibato nella narcolessia e nella cataplessia	460
Trattamenti farmacologici diretti ai sintomi secondari della fibromialgia	413	Riassunto	462
Riassunto	414		

11. Disturbo da deficit di attenzione e iperattività e trattamento	463	della memoria e della funzione cognitiva nella malattia di Alzheimer	531
Sintomi e circuiti: ADHD come disturbo della corteccia prefrontale	463	Memantina	533
ADHD come disregolazione dopaminergica e noradrenergica della corteccia prefrontale	468	I sintomi comportamentali della demenza come bersaglio	538
Neurotogenesi e ADHD	477	Definire l'agitazione e la psicosi nella malattia di Alzheimer	538
Trattamenti dell'ADHD	480	Trattamenti farmacologici della psicosi e dell'agitazione nella demenza	540
Quali sintomi devono essere trattati per primi?	480	La serotonina come bersaglio del trattamento sintomatico della psicosi correlata alla demenza	541
Trattamento dell'ADHD con stimolanti	482	Circuito neuronale dell'agitazione nella malattia di Alzheimer	544
Trattamento noradrenergico dell'ADHD	495	I neurotrasmettitori multifunzionali (NE, 5HT e DA) come bersaglio per il trattamento sintomatico dell'agitazione nella malattia di Alzheimer	548
Trattamenti futuri per l'ADHD	500	Il glutammato come bersaglio per il trattamento sintomatico dell'agitazione nella malattia di Alzheimer	550
Riassunto	502	Trattamento della depressione nella demenza	551
12. Demenza: cause, trattamenti sintomatici e circuito del neurotrasmettitore acetilcolina	503	Affetto pseudobulbare (riso e pianto patologici)	552
Demenza: diagnosi e cause	504	Apatia	552
Che cos'è la demenza?	504	Altri trattamenti per i sintomi comportamentali della demenza	554
Che cos'è la compromissione cognitiva lieve?	504	Riassunto	554
Quattro cause principali di demenza	505	13. Impulsività, compulsività e dipendenza	555
Ricerca di terapie che modificano la malattia agendo su Aβ nella malattia di Alzheimer	513	Che cosa sono l'impulsività e la compulsività?	555
Ipotesi della cascata di amiloide	513	Circuiti neuronali e disturbi impulsivo-compulsivi	556
Situazione attuale dell'ipotesi della cascata dell'amiloide e trattamenti dei peptidi A β	517	Teoria dopaminergica della dipendenza: il circuito mesolimbico dopaminergico come via finale della gratificazione	559
Diagnosticare la malattia di Alzheimer prima che sia troppo tardi	517	Sostanze che inducono dipendenza	561
Primo stadio: stadio presintomatico	517	Stimolanti	561
Secondo stadio: compromissione cognitiva lieve	517	Nicotina	565
Terzo stadio: demenza	520	Alcol	571
Panoramica dei trattamenti sintomatici della demenza	521	Sedativi ipnotici	576
L'acetilcolina come bersaglio del trattamento sintomatico della memoria e della funzione cognitiva nella malattia di Alzheimer	521	Gamma-idrossibutirrato	576
Acetilcolina: sintesi, metabolismo, recettori e vie	522	Oppiacei e oppioidi	576
Trattamento sintomatico della memoria e della funzione cognitiva nella malattia di Alzheimer mediante l'inibizione dell'acetilcolinesterasi	526	Marijuana	580
Il glutammato come bersaglio del trattamento sintomatico		Allucinogeni	582

Empatogeni.....	587	Disturbi ossessivo-compulsivi	
Dissociativi.....	588	e disturbi a essi correlati	594
L'abuso è la strada per l'astinenza?	589	Disturbi del controllo degli impulsi	596
Dissociazione, allucinazioni		Riassunto	597
ed empatia "terapeutiche"?	592		
Dipendenze comportamentali	593	Lettere consigliate	
Disturbo da alimentazione		e voci bibliografiche	599
incontrollata	593		
Altre dipendenze comportamentali	594	Indice analitico	633

Neurotrasmissione chimica

Basi anatomiche e chimiche della neurotrasmissione

Struttura generale di un neurone	2
Principi di neurotrasmissione chimica	5
Neurotrasmettitori	5
Neurotrasmissione: classica, retrograda e di volume	6
Accoppiamento eccitazione-secrezione	9
Cascata di trasduzione del segnale	10
Quadro generale	10
Generazione di un secondo messaggero	13
Dal secondo messaggero ai messaggeri delle fosfoproteine	15
Dal secondo messaggero alla cascata delle fosfoproteine	

che modifica l'espressione genica	17
Come la neurotrasmissione modifica l'espressione genica	18
Meccanismi molecolari dell'espressione genica	19

Epigenetica

Quali sono i meccanismi molecolari dell'epigenetica?	24
Come l'epigenetica mantiene o cambia lo status quo	26

Breve accenno all'RNA

Splicing alternativo	27
RNA interferenti	28

Riassunto

La moderna psicofarmacologia è in larga parte la storia della neurotrasmissione chimica. Per comprendere le azioni dei farmaci a livello cerebrale e l'impatto delle patologie del sistema nervoso centrale e interpretare gli effetti comportamentali dei farmaci psicotropi, è necessario possedere la padronanza del linguaggio e dei principi della neurotrasmissione chimica. L'importanza di questo concetto non è mai sufficientemente enfatizzata allo studente che si accosta alla psicofarmacologia. Questo capitolo rappresenta le fondamenta dell'intero libro e una sorta di mappa di un viaggio attraverso uno dei più affascinanti campi della scienza moderna, precisamente le neuroscienze, con particolare riferimento al modo in cui le patologie e i farmaci agiscono a livello del sistema nervoso centrale.

Basi anatomiche e chimiche della neurotrasmissione

Che cos'è la neurotrasmissione? La neurotrasmissione può essere definita in diversi modi: anatomicamente, chimicamente, elettricamente. Le *basi anatomi-*

che della neurotrasmissione sono rappresentate dai neuroni (**Fig. 1.1-1.3**) e dalle connessioni che si stabiliscono tra essi, chiamate sinapsi (**Fig. 1.4**), talvolta definite anche come *sistema nervoso anatomicamente intercomunicante*, un complesso di connessioni sinaptiche di tipo filare tra neuroni, non molto differente da milioni di fili telefonici contenuti in migliaia e migliaia di cavi. Il sistema nervoso anatomicamente intercomunicante è così una complessa rete di fili lungo i quali viaggiano gli impulsi elettrici per interrompersi in corrispondenza della presa elettrica a cui è inserito il filo (cioè alla sinapsi). Le sinapsi si possono formare in più parti di un neurone, non solo a livello dei dendriti stabilendo le sinapsi assodendritiche, ma anche a livello del soma formando le sinapsi assosomatiche, e addirittura all'inizio e alla fine degli assoni (sinapsi assoassoniche) (cfr. Fig. 1.2).

Queste sinapsi sono dette "asimmetriche", poiché la comunicazione è strutturalmente organizzata per essere in unica direzione, cioè anterograda dall'assone del primo neurone al dendrite, al soma o all'assone del secondo neurone (cfr. Figg. 1.2 e 1.3). Questo significa che si riconoscono elementi presinaptici che differiscono da quelli postsinaptici (cfr. Fig. 1.4). Precisamente, il

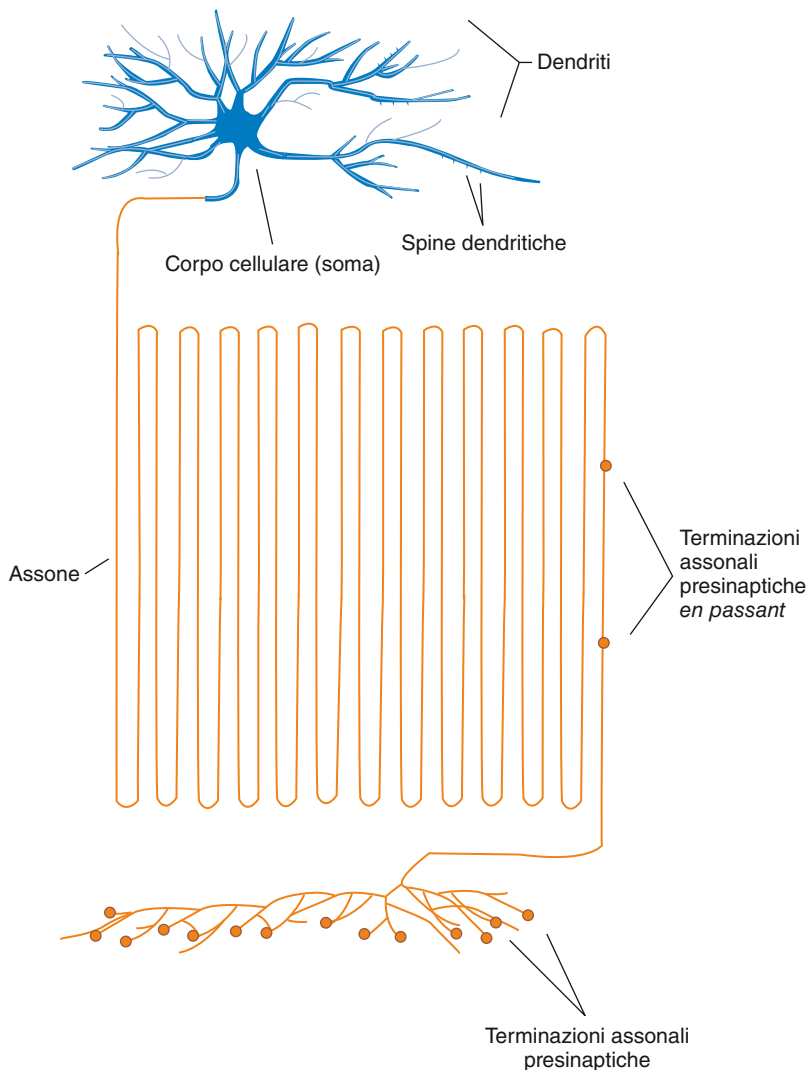


Figura 1.1 Struttura generale di un neurone. Rappresentazione stilizzata della struttura generale di un neurone. Tutti i neuroni hanno un corpo cellulare noto come soma, che è il centro di comando dell'impulso nervoso e contiene il nucleo della cellula. Tutti i neuroni sono strutturalmente organizzati sia per inviare sia per ricevere segnali. I neuroni inviano segnali attraverso un assone che forma terminazioni presinaptiche lungo il decorso dell'assone stesso (sinapsi *en passant*) oppure all'estremità dell'assone stesso.

neurotrasmettitore è immagazzinato nella terminazione nervosa presinaptica come le munizioni di un fucile carico, per essere poi “esploso” contro il neurone postsinaptico, avendo come bersaglio i propri recettori.

I neuroni sono cellule che, a livello cerebrale, comunicano con segnali di tipo chimico. Il cervello umano è costituito da decine di miliardi di neuroni e ciascuno di essi è collegato a migliaia di altri neuroni; così, il cervello contiene trilioni di connessioni specializzate chiamate sinapsi. I neuroni variano in grandezza, lunghezza e forma, tutte caratteristiche che determinano le loro funzioni; anche la differente localizzazione a livello intracerebrale contribuisce a identificare il loro ruolo. Quando si verifica un malfunzionamento neuronale, possono manifestarsi sintomi di tipo comportamentale; quando i farmaci alte-

rano l'attività neuronale, questi sintomi possono migliorare, peggiorare o manifestarsi *ex novo*.

Struttura generale di un neurone

Sebbene in questo libro i neuroni siano spesso raffigurati con una struttura generica (cfr. Figg. 1.1-1.3), la verità è che essi hanno una struttura assolutamente unica, che dipende dalla sede cerebrale in cui sono localizzati e dal tipo di funzione che svolgono. D'altra parte, tutti i neuroni hanno un corpo cellulare, noto come soma, e sono strutturalmente organizzati per ricevere segnali da altri neuroni attraverso i dendriti, talvolta mediante le spine presenti sui dendriti e spesso attraverso le ramificazioni dendritiche, che possono essere estremamente complesse (cfr. Fig. 1.2). I

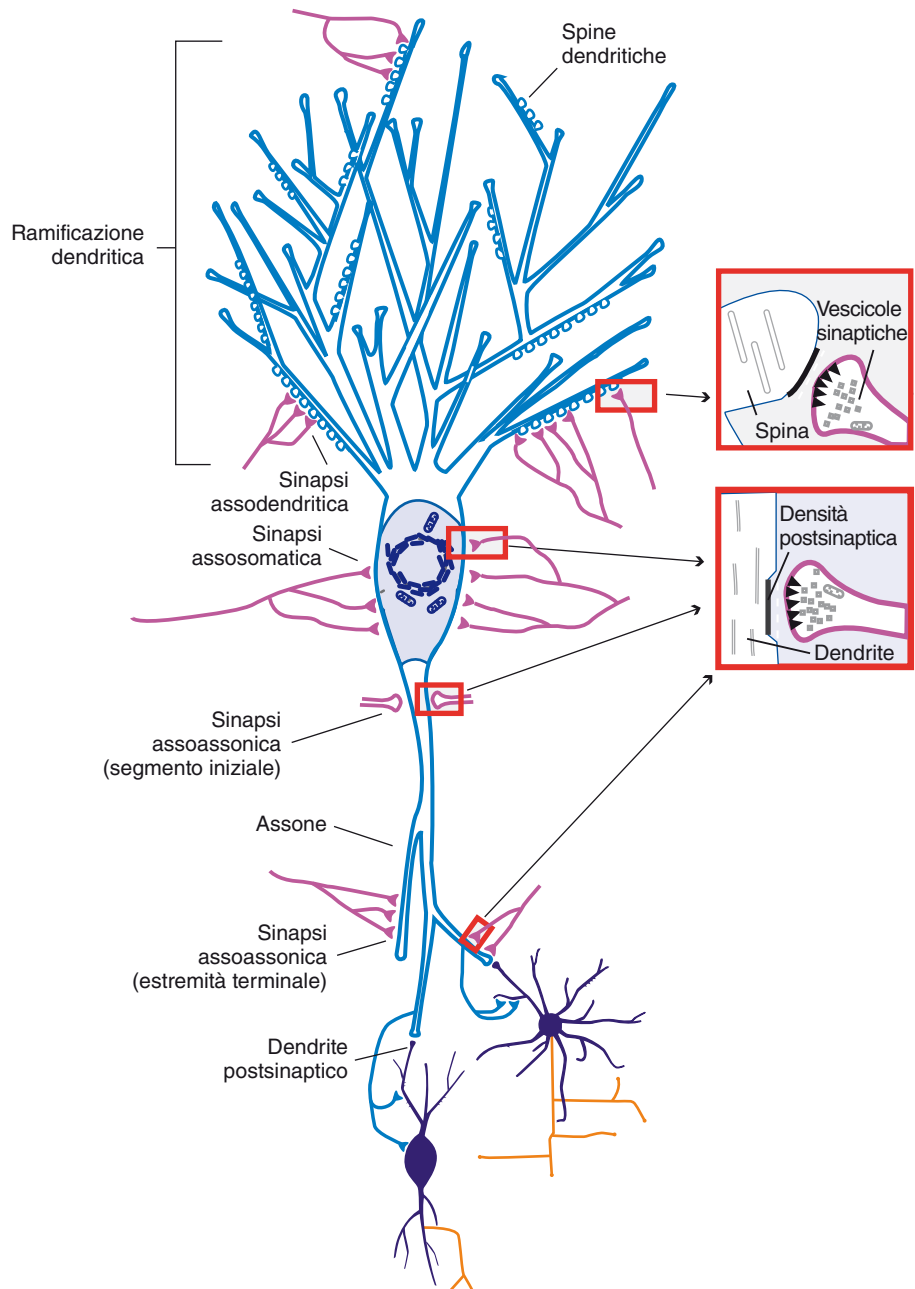


Figura 1.2 Connessioni asso-dendritiche, assosomatiche e assoassoniche. Dopo aver migrato i neuroni stabiliscono sinapsi. Le connessioni sinaptiche si possono stabilire non solo tra l'assone e i dendriti di due neuroni (sinapsi assodendritica), ma anche tra l'assone e il soma (sinapsi assosomatica) o tra gli assoni di due neuroni (sinapsi assoassonica). La comunicazione è anterograda dall'assone del primo neurone al dendrite, al soma o all'assone del secondo neurone.

neuroni sono anche strutturalmente organizzati per inviare segnali ad altri neuroni attraverso un assone che forma terminazioni presinaptiche lungo il decorso dell'assone stesso (cfr. Fig. 1.1, *en passant*) oppure all'estremità assonica (terminazioni assonali presinaptiche, cfr. Figg. 1.1-1.4).

La neurotrasmissione è mediata da un'*infrastruttura anatomicamente definita*, ma è fondamentalmente un *processo chimico* estremamente sofisticato. Complementare al sistema nervoso anatomicamente

intercomunicante è il sistema nervoso *chimicamente intercomunicante* che costituisce la base chimica della neurotrasmissione, cioè come i segnali chimici sono codificati, decodificati, trasdotti e inviati lungo le vie nervose. La conoscenza dei principi della neurotrasmissione chimica è un requisito fondamentale per comprendere come agiscono i farmaci psicotropi e come sono diretti verso specifici bersagli molecolari coinvolti nella neurotrasmissione (cfr. Capp. 2 e 3).

La comprensione del sistema nervoso chimicamen-

Neurotrasmissione sinaptica classica

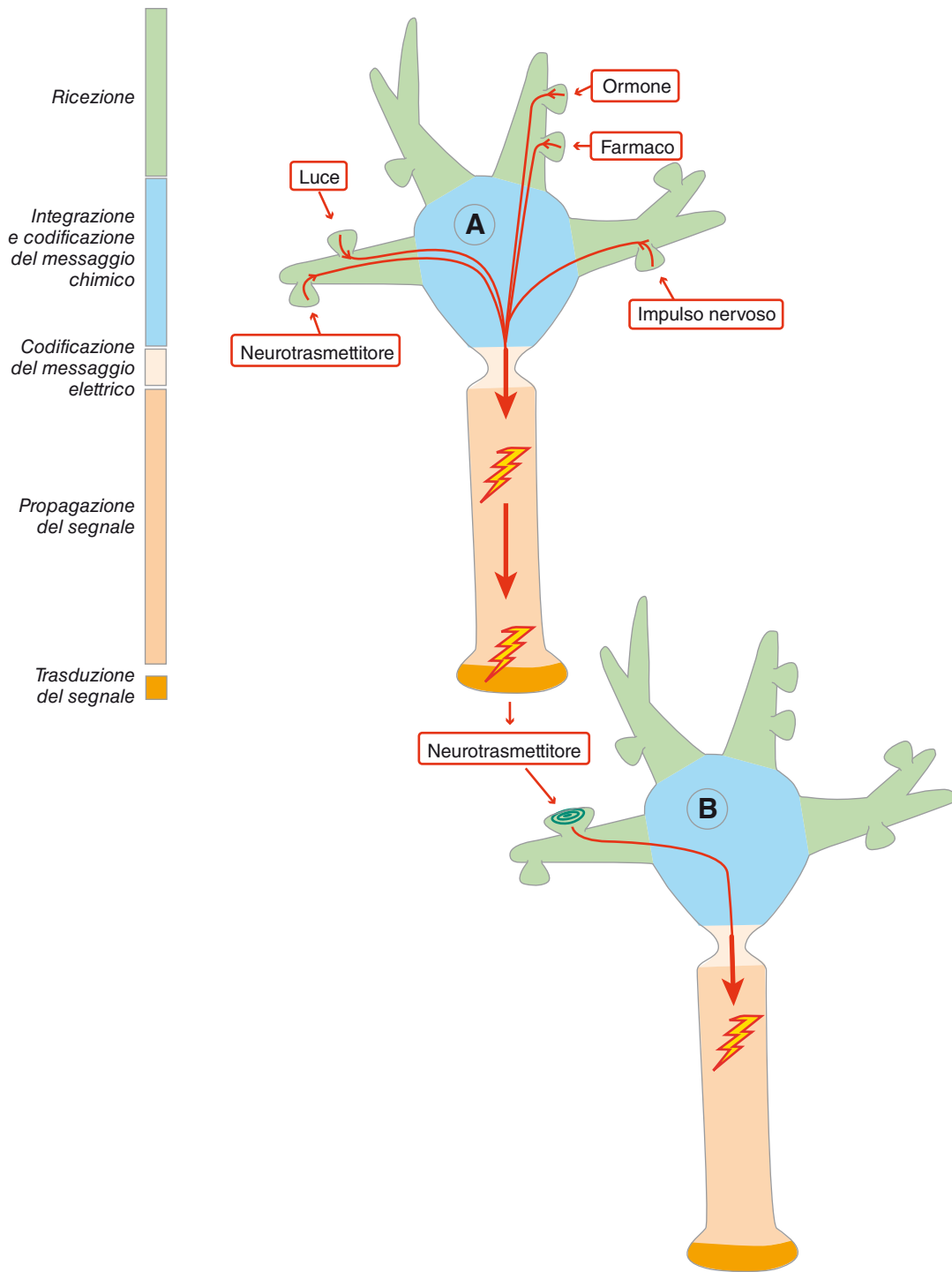
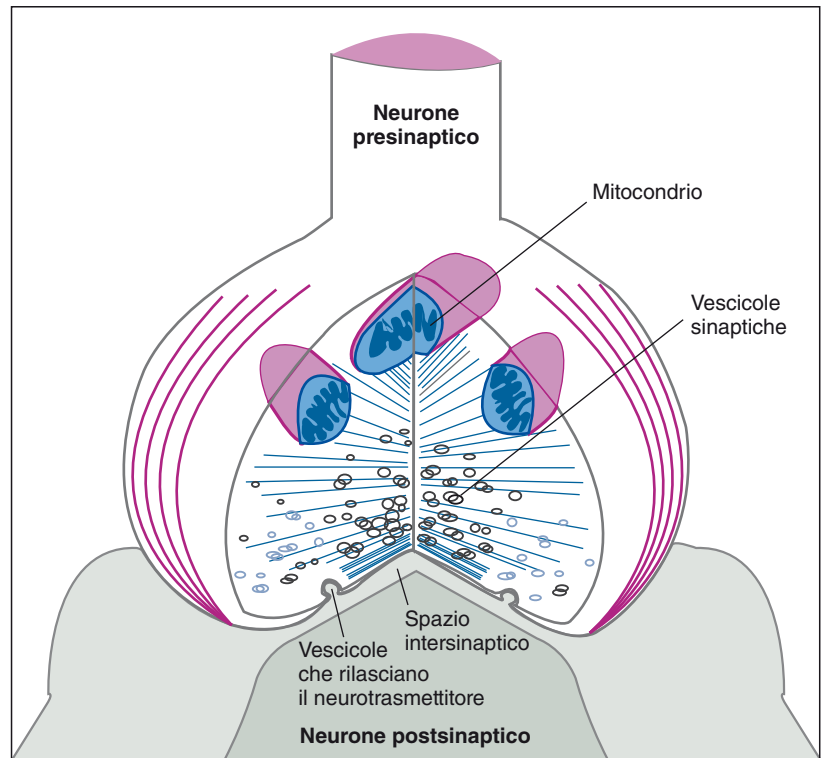


Figura 1.3 Neurotrasmissione sinaptica classica. Nella neurotrasmissione sinaptica classicamente definita, la stimolazione di un neurone presinaptico (per esempio, per effetto di neurotrasmettitori, luce, farmaci, ormoni, impulsi nervosi) porta alla propagazione dell'impulso elettrico lungo la sua terminazione assonale. Questi impulsi elettrici sono successivamente convertiti in messaggeri di tipo chimico, che vengono rilasciati per stimolare i recettori di un neurone postsinaptico. Così, anche se la comunicazione all'interno di uno stesso neurone può essere di tipo elettrico, la comunicazione *tra differenti neuroni* è di tipo chimico.

Figura 1.4 Ingrandimento di una sinapsi. Rappresentazione ingrandita di una sinapsi che mostra le strutture specializzate che entrano in gioco durante la neurotrasmissione chimica. Precisamente, un neurone presinaptico invia la propria terminazione assonale per formare una sinapsi con un neurone post-sinaptico. L'energia necessaria per sostenere la neurotrasmissione dal neurone presinaptico è fornita dai mitocondri presenti in quella sede. I neurotrasmettitori chimici sono immagazzinati in piccole vescicole, pronte a rilasciare il contenuto al sopraggiungere dell'impulso elettrico dal neurone presinaptico. Lo spazio intersinaptico è lo spazio tra il neurone presinaptico e il neurone post-sinaptico; esso contiene la cosiddetta colla sinaptica, costituita da diverse proteine strutturali che hanno la funzione di rinforzare la connessione tra i due neuroni. Su entrambi i lati dello spazio sinaptico sono presenti i recettori che svolgono un ruolo chiave nella neurotrasmissione chimica.



te intercomunicante è anche un prerequisito per diventare un medico che opera nella pratica clinica con un approccio neurobiologico ovvero capace di tradurre le nuove affascinanti scoperte nel campo dei circuiti cerebrali, del *neuroimaging* funzionale e della genetica nella pratica clinica e, potenzialmente, di migliorare il modo in cui le patologie psichiatriche sono diagnosticate e trattate. In tutto il libro si tratterà della chimica della neurotrasmissione in regioni cerebrali specifiche e del modo in cui questi principi sono applicati alle patologie psichiatriche e al loro trattamento.

Principi di neurotrasmissione chimica

Neurotrasmettitori

Il numero dei neurotrasmettitori noti o presunti, a livello cerebrale, è superiore ad alcune dozzine. Per lo psicofarmacologo è particolarmente importante conoscere i sei principali neurotrasmettitori su cui è diretta la maggior parte dei farmaci psicotropi:

- serotonina
- noradrenalina
- dopamina

- acetilcolina
- glutammato
- GABA (acido γ -aminobutirrico).

Ogni neurotrasmettitore è discusso in dettaglio nei capitoli dedicati agli effetti clinici dei farmaci specifici diretti a ciascun sistema neurotrasmettitoriale. Gli altri neurotrasmettitori, ugualmente importanti, e i neuromodulatori, come l'istamina e i vari neuropeptidi e ormoni, sono trattati più brevemente nei capitoli che si occupano degli aspetti clinici della psicofarmacologia.

Alcuni neurotrasmettitori sono molto simili ai farmaci e sono stati definiti con il termine di "farmacopea di Dio": per esempio, è noto che il cervello produce sostanze che hanno gli stessi effetti farmacologici della morfina, cioè la β -endorfina, e della marijuana, cioè gli endocannabinoidi. Il cervello può anche sintetizzare sostanze dotate di attività antidepressiva, ansiolitica e allucinogena. I farmaci mimano spesso i neurotrasmettitori fisiologici del cervello e alcuni di essi sono stati scoperti prima del relativo neurotrasmettitore naturale. Così, la morfina è stata utilizzata nella pratica clinica prima della scoperta della β -endorfina e la marijuana è stata fumata prima della scoperta dei recettori dei cannabinoidi e degli endocannabinoidi; le benzodiazepine diazepam e alprazolam sono state pre-

scritte prima della scoperta dei recettori specifici per questa classe farmacologica; gli antidepressivi amitriptilina e fluoxetina sono stati introdotti nella pratica clinica prima della comprensione del meccanismo molecolare del sito trasportatore della serotonina. Ciò mette in evidenza il concetto che la grande maggioranza dei farmaci psicotropi agisce interferendo con i meccanismi che presiedono alla neurotrasmissione. In effetti, questo processo avviene apparentemente in un modo del tutto simile a quello in cui funziona il cervello stesso che, al contrario, utilizza i propri composti chimici (cioè i neurotrasmettitori endogeni).

L'*input* diretto a uno specifico neurone può coinvolgere molti neurotrasmettitori differenti che derivano da diversi circuiti neuronali. La comprensione di questi *input* diretti a specifici circuiti neuronali funzionalmente attivi costituisce la base razionale per selezionare e associare interventi terapeutici. Questo argomento è discusso ampiamente in ciascun capitolo dedicato alle varie patologie psichiatriche. Il concetto è che lo psicofarmacologo dell'era moderna che intende trattare farmacologicamente un paziente psichiatrico con compromissione della neurotrasmissione deve indirizzare l'intervento farmacologico sui neuroni di specifici circuiti. Poiché queste reti neuronali inviano e ricevono segnali attraverso una moltitudine di neurotrasmettitori, può essere non solo ragionevole ma anche necessario ricorrere all'impiego di più farmaci multifunzionali (cioè dotati di un'attività farmacologica su più neurotrasmettitori), in particolar modo se un singolo farmaco monofunzionale (cioè con un meccanismo d'azione diretto su un singolo sistema neurotrasmettitoriale) non risulta efficace nel controllo della sintomatologia.

Neurotrasmissione: classica, retrograda e di volume

La neurotrasmissione definita "classica" ha inizio con un processo di tipo elettrico con il quale i neuroni inviano impulsi elettrici da una parte della cellula a un'altra parte della stessa cellula lungo gli assoni (cfr. Fig. 1.3, neurone A). Tuttavia questi impulsi elettrici non passano direttamente ai neuroni successivi. La neurotrasmissione classica tra due neuroni implica il coinvolgimento di un primo neurone che rilascia un messaggero chimico, o neurotrasmettitore, verso i recettori presenti sul secondo neurone (cfr. Fig. 1.3, sinapsi tra il neurone A e il neurone B). Questo fenomeno si osserva frequentemente ma non esclusivamente a livello delle sinapsi. Nel cervello umano, ciascuna delle centinaia di miliardi di neuroni stabilisce

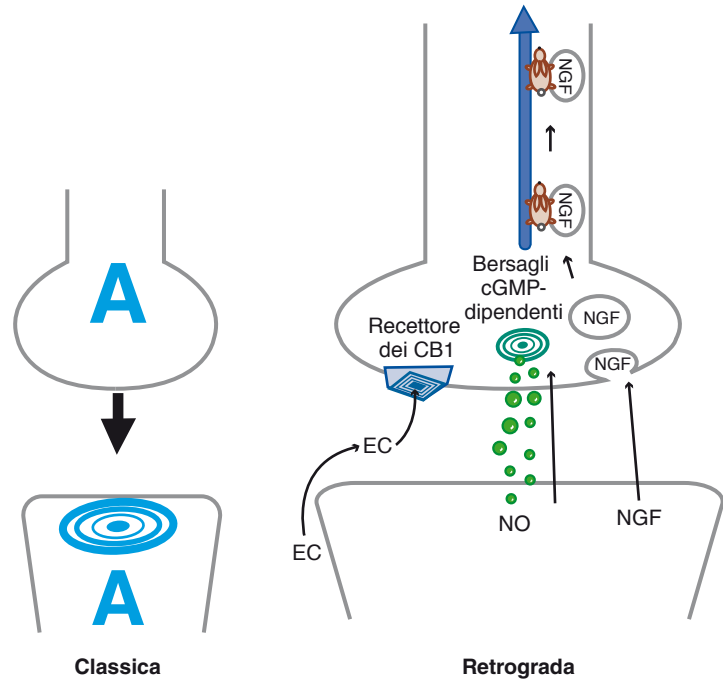
migliaia di sinapsi con altri neuroni per un totale stimato di un trilione di sinapsi, capaci di rilasciare neurotrasmettitori di tipo chimico.

La comunicazione tra tutti questi neuroni interconnessi da sinapsi è di tipo chimico, non elettrico; cioè un impulso elettrico nel primo neurone è convertito in un segnale chimico a livello della sinapsi tra esso e un secondo neurone, in un processo noto come *accoppiamento eccitazione-secrezione* che rappresenta la prima fase della neurotrasmissione chimica. Questo fenomeno si osserva prevalentemente ma non esclusivamente in un'unica direzione, dalla terminazione assonale *presinaptica* a un secondo neurone *postsinaptico* (cfr. Figg. 1.2 e 1.3). Infine, la neurotrasmissione continua nel secondo neurone per la conversione del segnale chimico proveniente dal primo neurone in un impulso elettrico nel secondo neurone, oppure, forse più elegantemente, per l'attivazione, indotta dal segnale chimico proveniente dal primo neurone, di una cascata di ulteriori messaggi chimici all'interno del secondo neurone, che è in grado di modificare i meccanismi molecolari e genetici di quello stesso neurone (cfr. Fig. 1.3).

Un altro elemento affascinante deriva dall'osservazione che il neurone postsinaptico può anche comunicare retroattivamente (*talk back*) con il neurone presinaptico. Questo avviene per via della *neurotrasmissione retrograda*, diretta dal secondo neurone al primo neurone a livello della sinapsi che interconnette i due neuroni (Fig. 1.5, a destra). Tra i mediatori chimici, che sono prodotti specificamente come neurotrasmettitori retrogradi in alcune sinapsi, figurano gli endocannabinoidi (EC, noti come marijuana endogena), che sono sintetizzati nel neurone postsinaptico. Successivamente vengono rilasciati e diffondono per legarsi ai recettori dei cannabinoidi presinaptici come il recettore CB1 o recettore dei cannabinoidi di tipo 1. Un altro esempio di neurotrasmettitore retrogrado è il neurotrasmettitore gassoso NO (ossido nitrico, più propriamente monossido di azoto), sintetizzato a livello postsinaptico che poi si diffonde fuori dalla membrana postsinaptica per raggiungere la membrana presinaptica, dove interagisce con bersagli molecolari guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-dipendenti (*ndt*, in effetti, l'NO interagisce con la guanilatociclastasi che viene così attivata a produrre il cGMP). Un terzo gruppo di neurotrasmettitori retrogradi è rappresentato dai fattori neurotrofici come il fattore di crescita nervoso (*Nerve Growth Factor*, NGF) che è rilasciato dalla membrana postsinaptica per poi diffondere verso il neurone presinaptico, nel quale viene internalizzato in vescicole e trasportato

Neurotrasmissione classica e neurotrasmissione retrograda

Figura 1.5 Neurotrasmissione retrograda. La neurotrasmissione non è unicamente di tipo classico, cioè anterograda (dall'alto al basso, precisamente, da presinapsi a postsinapsi, a sinistra). I neuroni postsinaptici possono anche comunicare con i neuroni presinaptici (dal basso verso l'alto) attraverso la neurotrasmissione retrograda, dal neurone postsinaptico a quello presinaptico (a destra). Tra i neurotrasmettitori prodotti specificamente come neurotrasmettitori retrogradi in alcune sinapsi, figurano gli endocannabinoidi (EC, che prendono anche il nome di marijuana endogena) sintetizzati nel neurone postsinaptico e rilasciati per diffondere a livello presinaptico, dove interagiscono con i loro recettori come il recettore dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1); il neurotrasmettitore gassoso ossido nitrico (NO), sintetizzato a livello postsinaptico che poi diffonde attraverso la membrana postsinaptica e raggiunge la membrana presinaptica, dove interagisce con bersagli molecolari guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-dipendenti (*ndt*, guanilatociclastasi); il fattore di crescita nervoso (*Nerve Growth Factor*, NGF), rilasciato dalla membrana postsinaptica che diffonde verso il neurone presinaptico, dove è internalizzato in vescicole e trasportato per via retrograda fino al nucleo cellulare, dove interagisce con il genoma.



per via retrograda fino al nucleo cellulare, dove interagisce con il genoma. Quali siano le informazioni trasmesse dai neurotrasmettitori retrogradi al neurone presinaptico e come questo fenomeno possa modificare o regolare la comunicazione tra i neuroni pre- e postsinaptico costituiscono un argomento di intensa ricerca scientifica.

Oltre alla neurotrasmissione “inversa” o retrograda che si stabilisce tra due neuroni interconnessi da una sinapsi, esiste anche una neurotrasmissione che funziona senza sinapsi! Questa neurotrasmissione prende il nome di *neurotrasmissione di volume* o neurotrasmissione non sinaptica per diffusione (Figg. 1.6-1.8). Il messaggero (mediatore) chimico inviato da un neurone all'altro può liberamente diffondere (processo definito con il termine *spillover*) verso siti distanti in cui sono presenti altre sinapsi (Fig. 1.6). Così, la neurotrasmissione può avere luogo in qualsiasi sito recettoriale, compatibile con la natura del mediatore chimico, che si trovi nel raggio di diffusione del neurotrasmettitore, non molto diversamente dalla comunicazione con i telefoni cellulari, che funzionano all'interno del raggio di trasmissione di un determinato ripetitore telefonico (cella). Questo concetto appartiene al sistema nervoso chimicamente intercomunicante, in cui la neurotrasmissione ha luogo per il rilascio di quantità discrete di mediatore chimico

(*puff*). Il cervello non è così solamente un ammasso di fili, ma anche un sofisticato “brodo” di sostanze chimiche. Il sistema nervoso chimicamente intercomunicante è particolarmente importante nel mediare le azioni dei farmaci diretti ai recettori dei diversi neurotrasmettitori, poiché questi farmaci agiranno in qualunque sede siano presenti i recettori, e non solo dove i recettori, inseriti in una definita struttura sinaptica, sono posti sotto il controllo del sistema nervoso anatomicamente intercomunicante. In effetti, diversi farmaci psicotropi agiscono a livello cerebrale modulando la neurotrasmissione di volume.

Un valido esempio di neurotrasmissione di volume è rappresentato dall'azione della dopamina nella corteccia prefrontale. In questa sede è presente un ridotto numero di pompe di trasporto per la ricaptazione di questo neurotrasmettitore (trasportatori della dopamina, DAT), che mettono fine all'azione della dopamina rilasciata nella corteccia prefrontale durante la neurotrasmissione. Questa situazione è molto differente dalle altre aree cerebrali, come il corpo striato, dove è presente un elevato numero di pompe di ricaptazione della dopamina. Così, quando in una sinapsi della corteccia prefrontale ha luogo la neurotrasmissione dopaminergica, la dopamina può diffondere liberamente (*spillover*) da quella sinapsi per raggiungere i recettori dopaminergici presenti nelle aree vicine