

Indice

1. Neurotrasmissione chimica	1	Trasportatori vescicolari (famiglia genica SLC18): bersaglio dei farmaci psicotropi.....	35
Basi anatomiche e chimiche della neurotrasmissione	1	Recettori accoppiati alle proteine G	35
Principi di neurotrasmissione chimica	5	Struttura e funzione	35
Neurotrasmettitori	5	I recettori accoppiati alle proteine G come bersaglio dei farmaci psicotropi.....	36
Neurotrasmissione: classica, retrograda e di volume	6	Enzimi: bersaglio dei farmaci psicotropi	45
Accoppiamento eccitazione-secrezione	9	Enzimi di farmacometabolizzazione citocromo P₄₅₀: bersaglio dei farmaci psicotropi	46
Cascata di trasduzione del segnale	10	Riassunto	51
Quadro generale	10	3. Canali ionici: bersaglio dei farmaci psicotropi	53
Generazione di un secondo messaggero	13	Canali ionici ligando-dipendenti: bersaglio dei farmaci psicotropi	53
Dal secondo messaggero ai messaggeri delle fosfoproteine	15	Canali ionici ligando-dipendenti, recettori ionotropi e recettori accoppiati ai canali ionici: termini diversi per lo stesso complesso recettore/canale ionico.....	53
Dal secondo messaggero alla cascata delle fosfoproteine che modifica l'espressione genica	17	Canali ionici ligando-dipendenti: struttura e funzione	55
Come la neurotrasmissione modifica l'espressione genica	18	Sottotipi pentamerici	55
Meccanismi molecolari dell'espressione genica	19	Sottotipi tetramerici	55
Epigenetica	24	Spettro dell'attività agonista	57
Quali sono i meccanismi molecolari dell'epigenetica?	24	Stati diversi dei canali ionici ligando-dipendenti.....	64
Come l'epigenetica mantiene o cambia lo status quo.....	25	Modulazione allosterica: PAM e NAM.....	65
Riassunto	27	Canali ionici voltaggio-dipendenti: bersaglio dei farmaci psicotropi	67
2. Trasportatori, recettori ed enzimi: bersagli dei farmaci psicotropi	29	Struttura e funzione	67
Trasportatori dei neurotrasmettitori: bersaglio farmacologico	29	Canali del sodio voltaggio-dipendenti.....	68
Classificazione e struttura.....	29	Canali del calcio voltaggio-dipendenti	71
Trasportatori monoaminergici (famiglia genica SLC6): bersaglio dei farmaci psicotropi.....	31	Canali ionici e neurotrasmissione	74
Altri trasportatori dei neurotrasmettitori (famiglie geniche SLC6 ed SLC1) come bersaglio dei farmaci psicotropi.....	34	Riassunto	78
Dove sono i trasportatori dell'istamina e dei neuropeptidi?.....	34	4. Psicosi e schizofrenia	79
Trasportatori vescicolari: sottotipi e funzioni. .	35	Dimensioni sintomatologiche della schizofrenia	79
		Descrizione clinica della psicosi	79

La schizofrenia è più che una psicosi	80	Attività sedativo-ipnotica e sedativa	170
Oltre i sintomi positivi e negativi della schizofrenia	83	Effetti cardiometabolici	171
I sintomi della schizofrenia non sono necessariamente specifici della schizofrenia	85	Proprietà farmacologiche dei singoli antipsicotici: composti -pina, -done, 2-pip+1-rip e altri ancora	178
Circuiti cerebrali e dimensioni sintomatologiche nella schizofrenia	85	Composti -pina	178
Neurotrasmettitori		Composti -done	191
e circuiti coinvolti nella schizofrenia	86	Composti 2-pip+1-rip	201
Dopamina	86	Altri antipsicotici	207
Glutammato	95	Antipsicotici nella pratica clinica	209
Neurontogenesi		L'arte dello switch terapeutico tra gli antipsicotici	209
e genetica della schizofrenia	112	Resistenza al trattamento e violenza	216
Neuroimaging nella schizofrenia	121	Psicoterapia e schizofrenia	222
Imaging della genetica e dell'epistasi	124	Trattamenti futuri per la schizofrenia	222
Riassunto	127	Meccanismi glutammato-mediati e nuovi trattamenti per la schizofrenia	222
5. Antipsicotici	129	Trattamenti diretti al miglioramento dei sintomi cognitivi della schizofrenia	228
Antipsicotici tradizionali	131	Trattamenti per la fase presintomatica e prodromica della schizofrenia: mettere il carro davanti ai buoi o prevenire la progressione della malattia?	229
Che cosa rende un antipsicotico "tradizionale"?	131	Riassunto	230
Neurolessia	133	6. Disturbi dell'umore	233
Sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva	133	Descrizione dei disturbi dell'umore	233
Iperprolattinemia	136	Spettro bipolare	239
Il blocco dei recettori D ₂ di tutte le vie dopaminergiche: un dilemma da risolvere	136	Il dibattito si fa ancora più acceso	242
Attività antimuscarinica degli antipsicotici tradizionali	136	La depressione unipolare può essere distinta dalla depressione bipolare?	248
Altre proprietà farmacologiche degli antipsicotici tradizionali	138	I disturbi dell'umore sono progressivi?	250
Antipsicotici atipici	140	Neurotrasmettitori e circuiti cerebrali nei disturbi dell'umore	252
Che cosa rende un antipsicotico "atipico"?	140	Neuroni noradrenergici	252
Sintesi della serotonina e termine dell'azione serotoninergica	141	Interazioni tra monoamine: regolazione della NE sul rilascio di 5HT	255
Recettori 5HT _{2A}	142	I ipotesi monoaminergica della depressione	261
Anche l'agonismo parziale 5HT _{1A} può rendere un antipsicotico "atipico"	155	I ipotesi recettoriale ed espressione genica	262
Recettori 5HT _{1B/D}	158	Stress e depressione	263
Recettori 5HT _{2C}	160	Stress, fattore neurotrofico cerebrale e atrofia cerebrale nella depressione	263
Recettori 5HT ₃	160	Stress e ambiente: come molto stress diventa troppo stress?	264
Recettori 5HT ₆	160	Stress e geni della vulnerabilità: si nasce angosciati?	265
Recettori 5HT ₇	162	Sintomi e circuiti nella depressione	271
L'agonismo parziale D ₂ rende un antipsicotico "atipico"	163	Sintomi e circuiti nella mania	273
Rapporto tra le affinità di legame dell'antipsicotico e i suoi effetti clinici	167	Neuroimaging e disturbi dell'umore	273
Attività antidepressiva nella depressione unipolare e bipolare	167	Riassunto	276
Attività antimaniacale	170		
Attività ansiolitica	170		

7. Antidepressivi	279	Lito: il classico stabilizzatore dell'umore	368
Principi generali del meccanismo d'azione degli antidepressivi	280	Antiepilettici come stabilizzatori dell'umore ..	370
Classi di antidepressivi	285	Antiepilettici con dimostrata efficacia	
Inibitori selettivi		nel disturbo bipolare	370
della ricaptazione della serotonina	286	Antiepilettici con incerta o dubbia efficacia	
Che cosa hanno in comune i sei SSRI?	288	nel disturbo bipolare	375
Agonisti parziali/inibitori		Antipsicotici atipici: stabilizzatori dell'umore non solo per la mania psicotica	377
della ricaptazione della serotonina	295	Presunto meccanismo farmacologico	
Inibitori della ricaptazione		degli antipsicotici atipici nella mania	
di serotonina-noradrenalina	299	e nella depressione bipolare	377
Inibitori della ricaptazione		Altri composti impiegati	
di noradrenalina-dopamina: bupropione... ..	305	nel disturbo bipolare	378
Inibitori selettivi		Benzodiazepine	378
della ricaptazione della noradrenalina	308	Modafinil e armodafinil	378
Agomelatina	309	Ormoni e prodotti naturali	378
Antagonismo α_2 e mirtazapina	313	Gli antidepressivi possono rendere un paziente bipolare?	379
Antagonisti/inibitori		Stabilizzatori dell'umore	
della ricaptazione della serotonina	319	nella pratica clinica	381
Antidepressivi classici: inibitori delle MAO... ..	322	Come scegliere	
Convinzioni e disinformazione: un manuale d'uso per gli inibitori delle monoamminossidasi... ..	324	uno stabilizzatore dell'umore?	381
Antidepressivi classici:		Trattamenti di prima linea	
antidepressivi triciclici	337	nel disturbo bipolare	381
Potenziamento		Le associazioni degli stabilizzatori dell'umore rappresentano lo standard per il trattamento del disturbo bipolare	381
della terapia antidepressiva	339	Disturbo bipolare	
L-metilfolato:		nella popolazione femminile	383
modulatore monoaminergico	341	Età pediatrica, disturbo bipolare	
S-adenosil-metionina	345	e stabilizzatori dell'umore	384
Ormoni tiroidei	345	Futuri stabilizzatori dell'umore	384
Stimolazione cerebrale:		Riassunto	385
creare una vera tempesta			
nei circuiti cerebrali del paziente depresso .	346		
Come selezionare un antidepressivo	349	9. Disturbi d'ansia e ansiolitici	387
Scegliere un antidepressivo		Dimensioni sintomatologiche	
sulla base dell'evidenza scientifica	349	dei disturbi d'ansia	387
Scegliere un antidepressivo		Quando l'ansia diventa un disturbo d'ansia?..	387
sulla base del quadro sintomatologico	350	Sovrapposizione dei sintomi	
Scegliere un antidepressivo		della depressione maggiore	
per la donna sulla base del ciclo della vita ..	353	e dei disturbi d'ansia.....	390
Scegliere un antidepressivo		Sovrapposizione dei sintomi	
sulla base di test genetici	357	dei diversi disturbi d'ansia	391
La combinazione di più antidepressivi		Amigdala e neurobiologia della paura	391
rappresenta lo standard per il trattamento della depressione maggiore unipolare?	358	Circuiti cortico-striato-talamo-corticali e neurobiologia dell'ansia	394
Trattamenti futuri		GABA e benzodiazepine	397
per i disturbi del tono dell'umore	360	Sottotipi recettoriali GABA _A	397
Riassunto	364	Benzodiazepine come modulatori	
		allosterici positivi	401
8. Stabilizzatori dell'umore	367	Benzodiazepine come ansiolitici	403
Definizione di uno stabilizzatore dell'umore: una definizione poco definita	367	Ligandi $\alpha_2\delta$ come ansiolitici	403

Serotonina e ansia	404	Ipnotici benzodiazepinici	456
Iperattività noradrenergica e ansia	406	Modulatori allosterici positivi GABA _A come ipnotici	456
Paura condizionata		Insomnia di origine psichiatrica e modulatori allosterici positivi GABA _A	457
versus estinzione della paura	406	Ipnotici melatoninergici	458
Paura condizionata	406	Ipnotici serotoninergici	459
Nuovi approcci terapeutici per i disturbi d'ansia	410	Antistaminici H ₁ come ipnotici	459
Trattamenti dei disturbi d'ansia	413	Agonisti dopaminergici e ligandi α _{2δ} per l'insonnia associata alla sindrome delle gambe senza riposo	460
Disturbo d'ansia generalizzato	413	Trattamenti comportamentali dell'insonnia ..	460
Disturbo da attacchi di panico	414	Perché occuparsi del sonno a onde lente? ...	461
Disturbo d'ansia sociale	414	Antagonisti oressinergici come nuovi ipnotici	462
Disturbo post-traumatico da stress	415	Eccessiva sonnolenza diurna e farmaci che promuovono lo stato di veglia	465
Riassunto	417	Che cos'è la sonnolenza?	465
10. Trattamento del dolore cronico	419	Che cosa non funziona nel paziente che soffre di sonnolenza?	466
Che cos'è il dolore?	419	Meccanismo d'azione dei farmaci che promuovono lo stato di veglia	466
Dolore "normale" e attivazione delle fibre nervose nocicettive	421	Riassunto	468
Via nocicettiva al midollo spinale	421	12. Trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività	471
Via nocicettiva dal midollo spinale alle strutture cerebrali superiori	422	Sintomi e circuiti: ADHD come disturbo della corteccia prefrontale	471
Dolore neuropatico	424	ADHD come disregolazione dopaminergica e noradrenergica della corteccia prefrontale	476
Meccanismi periferici nel dolore neuropatico	424	Neurontogenesi e ADHD	482
Meccanismi centrali nel dolore neuropatico ..	424	Trattamento	487
Spettro dei disturbi dell'umore e dei disturbi d'ansia con sintomatologia dolorosa	426	Quali sintomi dovrebbero essere trattati inizialmente?	487
Fibromialgia	428	Trattamento dell'ADHD con psicostimolanti ..	488
Sostanza grigia ridotta nelle sindromi dolorose croniche?	430	Trattamento noradrenergico dell'ADHD	497
Sinapsi spinali discendenti nel corno dorsale e trattamento del dolore cronico	431	Trattamenti futuri per l'ADHD	505
Trattamenti farmacologici diretti ai circuiti sensitizzati nelle condizioni dolorose croniche	437	Riassunto	505
Trattamenti farmacologici diretti ai sintomi secondari della fibromialgia	441	13. Trattamento delle demenze	507
Riassunto	442	Cause, meccanismi patogenetici e quadro clinico delle demenze	507
11. Trattamento dei disturbi del sonno e dello stato di veglia	443	Malattia di Alzheimer: placche β-amiloidi e grovigli neurofibrillari	509
Neurobiologia del sonno e dello stato di veglia	444	Ipotesi della cascata di amiloide	509
Spettro dello stato di attivazione cerebrale ...	444	ApoE e rischio di malattia di Alzheimer	514
Switch sonno/veglia	446	I tre stadi della malattia di Alzheimer	515
Istamina	449	Primo stadio: fase preclinica (amiloidosi asintomatica)	516
Insomnia e ipnotici	452	Secondo stadio: compromissione cognitiva lieve	519
Che cos'è l'insonnia?	452		
Si può istituire un trattamento cronico per l'insonnia cronica?	452		

Terzo e ultimo stadio: demenza (amiloidosi con neurodegenerazione e declino cognitivo)	523
Terapie antiamiloidi: trattamento futuro per la malattia di Alzheimer	524
Vaccini e immunoterapia	525
Inibitori della γ -secretasi	526
Inibitori della β -secretasi	526
Terapia colinergica:	
attuale trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer	527
Acetilcolina e basi farmacologiche della terapia anticolinesterasica per la demenza	527
Ipotesi del deficit colinergico dell'amnesia nella malattia di Alzheimer e in altre demenze	531
Inibitori della colinesterasi	531
Terapie antiglutammatergiche	534
Trattamenti per i sintomi psichiatrici e comportamentali delle demenze	539
Altri bersagli molecolari proposti per le demenze	539
Riassunto	540
14. Impulsività, compulsività e dipendenza	541
Inquadramento generale dei disturbi impulsivo-compulsivi	542
Circuiti neuronali e disturbi impulsivo-compulsivi	545
Circuiti mesolimbici dopaminergici come via finale comune della gratificazione	547
Sostanze che inducono dipendenza psicologica	550
Psicostimolanti	550
Nicotina	552
Alcol	556
Sedativi ipnotici	563
Oppioidi	563
Marijuana	565
Allucinogeni	566
Sostanze ricreative e altri composti	567
Obesità come disturbo impulsivo-compulsivo	568
Disturbi comportamentali impulsivo-compulsivi	575
Disturbi ossessivo-compulsivi	579
Riassunto	580
Lettere consigliate	581
Indice analitico	597