

Terapia antidepressiva e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). La paroxetina, un esempio di ponte terapeutico tra disturbi d'ansia e depressivi: il futuro è aperto

Antidepressant therapy and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). The Paroxetine, an example of therapeutic bridge between anxiety and depressive disorders: the future is open

A. PALMA
R. BRUGNOLI

Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia, Roma

Key words

Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) • Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) • Tricyclic antidepressants (TCAs) • Neuroplasticity • Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) • Depressive disorders • Anxiety disorders

Correspondence: Dr.ssa Adalgisa Palma, via San Tommaso D'Acquino 13, 00136 Roma, Italy
de.felice@flashnet.it

Summary

Currently, there is increasing interest for antidepressant-induced neuroplasticity and its clinical perspectives in models of depressive and anxiety disorders, although data come mainly from animal studies.

Objective

Based on literature data, we aimed to find out whether the pharmacodynamic properties of antidepressants differentiate their activities in the synthesis and release of some neurotrophic factors, like the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Another objective was to investigate whether the brain neuroplastic activity of antidepressants may differentiate them according to the clinical situation, allowing to set timing and total duration of therapeutic interventions.

Method

We conducted a MedLine search with no time restriction, using as key words the individual names of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs), selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (ATCs), and neuroplasticity, BDNF, depressive disorder(s), anxiety.

Results

Most data on the relationships between antidepressant therapy and neurotrophic factors (BDNF) come from animal studies (Table I). It is currently premature to draw any conclusion on the clinical implications of neuroplasticity for treating humans with antidepressants. For some antidepressants, data are still lacking or at best incomplete to allow us to define a staging of their clinical effects on neurotrophic factors, like BDNF (Table II).

Conclusions

In animal models, the chronic administration of antidepressants leads to cAMP-responsive element binding protein (CREB) activation, increases BDNF availability in the hippocampus and in some other areas of the corticolimbic circuitry. In humans, some post-mortem studies show that BDNF concentration changes occur in specific areas of the corticolimbic circuitry, suggesting interesting relationships with depressive disorders. It is interesting that antidepressant treatment increases plasma BDNF concentrations, but its clinical meaning has still to be clarified. Evidence of the role of plasma BDNF changes in anxiety disorders is currently scanty. The neurotrophic potential of antidepressants should be thoroughly investigated, to allow conclusions as to its importance in their action to be drawn. The timing and duration of antidepressant treatment in anxiety and depressive disorders has to be reassessed. In the last 10 years, research showed paroxetine to be effective and safe in depressive and anxiety disorders, both acutely and long-term; its influence on central and systemic BDNF release is comparable to that shown by other SSRI and SNRI antidepressants (Figs. 5, 6).

Gli argomenti affrontati in questo lavoro sono ispirati all'originale analisi che il professore Paolo Pancheri ha sviluppato nel corso degli anni a proposito dell'esigenza clinica di operare una scelta terapeutica motivata e ragionata di fronte alle diverse caratteristiche fenomenologiche con cui si manifesta un disturbo depressivo ed alle opportunità farmacodinamiche e farmacocinetiche che caratterizzano le molecole antidepressive.

Oggi ci troviamo dunque di fronte all'apparente paradosso di una equivalenza di efficacia tra tutti i farmaci antidepressivi disponibili in commercio, che vengono essenzialmente differenziati solo sulla base di una differente incidenza di effetti secondari e collaterali. Ogni clinico d'altra parte sa perfettamente, quando utilizza i farmaci antidepressivi nella pratica clinica, che in realtà esistono notevoli differenze tra le varie molecole e che alcuni quadri depressivi rispondono in modo preferenziale rispetto ad altri di fronte al medesimo farmaco. Molto spesso un malato resistente a un tipo di trattamento risponde in modo brillante ad un altro farmaco per motivi apparentemente inspiegabili; altre volte un'associazione di farmaci antidepressivi scelta in modo apparentemente casuale ma in realtà guidata da un'intuizione clinica sembra risolvere il problema della farmaco-resistenza. Molto spesso l'uso di un "vecchio" farmaco sembra dare risultati più favorevoli di uno molto più recente al di là di ogni razionale aspettativa. Una esperienza frequente è data dalla discordanza fra i risultati della sperimentazione clinica e quelli dell'esperienza sul campo di un farmaco nuovo che aveva tutte le premesse per essere considerato altamente efficace nella terapia di un particolare quadro depressivo. La conseguenza è che il clinico tende in genere ad utilizzare i farmaci antidepressivi sulla base della consuetudine d'uso per certe molecole o su base intuitiva, senza un preciso "razionale" e senza il sostegno di dati empirici rilevabili dalla letteratura. Il problema diventa quindi quello di poter associare farmaci specifici a quadri clinici depressivi specifici in modo da ottimizzare i risultati terapeutici. Infatti, così come le forme depressive nell'ambito dello spettro appaiono essere sempre più specifiche e differenziate, anche i vari farmaci antidepressivi mostrano di avere una loro specifica identità farmacodinamica, tale da suggerire una loro specificità di azione in funzione del tipo e della gravità del quadro depressivo. È ragionevole pensare che, pur nell'ambito di alcuni meccanismi patofisiologici comuni, ogni quadro depressivo abbia una sua identità dimensionale specifica sostenuta da meccanismi patofisiologici altrettanto specifici. Il compito del clinico diventa dunque quello di utilizzare un farmaco antidepressivo che, per i suoi specifici meccanismi d'azione e per le sue caratteristiche farmacodinamiche, sia più selettivamente adatto a modificare le alterazioni patofisiologiche caratteristiche del singolo caso clinico.

P. Pancheri. Presentazione. *Il Punto su. Specificità e specificità terapeutica dei farmaci antidepressivi* (1995)

Introduzione

Nel corso degli ultimi decenni la ricerca sperimentale e le osservazioni su ampie popolazioni cliniche hanno portato a rivedere le indicazioni terapeutiche di alcuni antidepressivi di ultima generazione, rappresentati prevalentemente da inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI) e da inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI). Un fattore condiviso da alcuni SSRI e SNRI è stato l'ampliamento delle loro indicazioni a più disturbi d'ansia oltre ad un loro primario uso antidepressivo. Questo grazie alle informazioni cliniche che derivano da un crescente approfondimento della ricerca psichiatrica con analisi fattoriali, alla disponibilità dei clinici ad utilizzare nella loro pratica medica strumenti psicometrici specifici e sensibili e, soprattutto, alla maggiore frequenza di studi longitudinali con ampi follow-up che consentono un'osservazione seriata del decorso della malattia mentale o di sintomi specifici rispetto all'intervento farmacologico.

Il dato che sembra costituire una "costante" clinica, per la sua ampia frequenza, riguarda l'aspecifica risposta terapeutica agli antidepressivi da parte di alcuni disturbi psichiatrici dell'area nevrotica e che nell'attuale nosografia categoriale (DSM-IV) vengono classificati in gruppi diagnostici tra loro distinti. L'evidente separazione tassonomica adottata dagli attuali manuali diagnostici non trova infatti corrispondenza con la risposta terapeutica ad antidepressivi dimostrata dai disturbi dell'umore e dai disturbi d'ansia. Attualmente l'indicazione all'uso di gran parte degli SSRI e degli SNRI riguarda, infatti, la cura dell'episodio depressivo maggiore (DDM), ma anche il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, dell'attacco di panico, dell'ansia e della fobia sociale, del disturbo da stress post traumatico, del disturbo ossessivo compulsivo.

Su un piano clinico, i disturbi d'ansia e depressivi condividono, in parte, una stessa matrice fenomenologica e biologica, mostrano una sovrapposizione clinica di stessi nuclei psicopatologici, si manifestano in contiguità o insorgono simultaneamente aderendo, spesso, al criterio di comorbidità¹.

A questo riguardo Moffit² osserva che su 1037 soggetti nati tra il 1972 e il 1973 i disturbi d'ansia sono associati a una storia di depressione con una frequenza *lifetime* del 72%. Anche se l'osservazione *lifetime* può suscitare alcune perplessità, in questa analisi epidemiologica emerge che il 48% dei depressi presenta un disturbo d'ansia, che nel 37% dei casi, sembra precedere uno stato depressivo. Il disturbo depressivo al contrario sembra anticipare un quadro d'ansia con una frequenza minore, con stime del 32%. Una comorbidità cumulativa di ansia e depressione non sempre con un decorso simultaneo costituirebbe, pertanto, una realtà clinica piuttosto frequente nella pratica medica.

Nella recente letteratura alcune valutazioni, retrospettive, relative alla comorbidità di ansia e depressione riportano una OR stimata mediamente tra valori di 6 e 11. Gran parte delle valutazioni longitudinali su ampie popolazioni cliniche concordano nell'osservare che circa 2/3 dei pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia generalizzata (GAD) presentano nel corso della vita un DDM³.

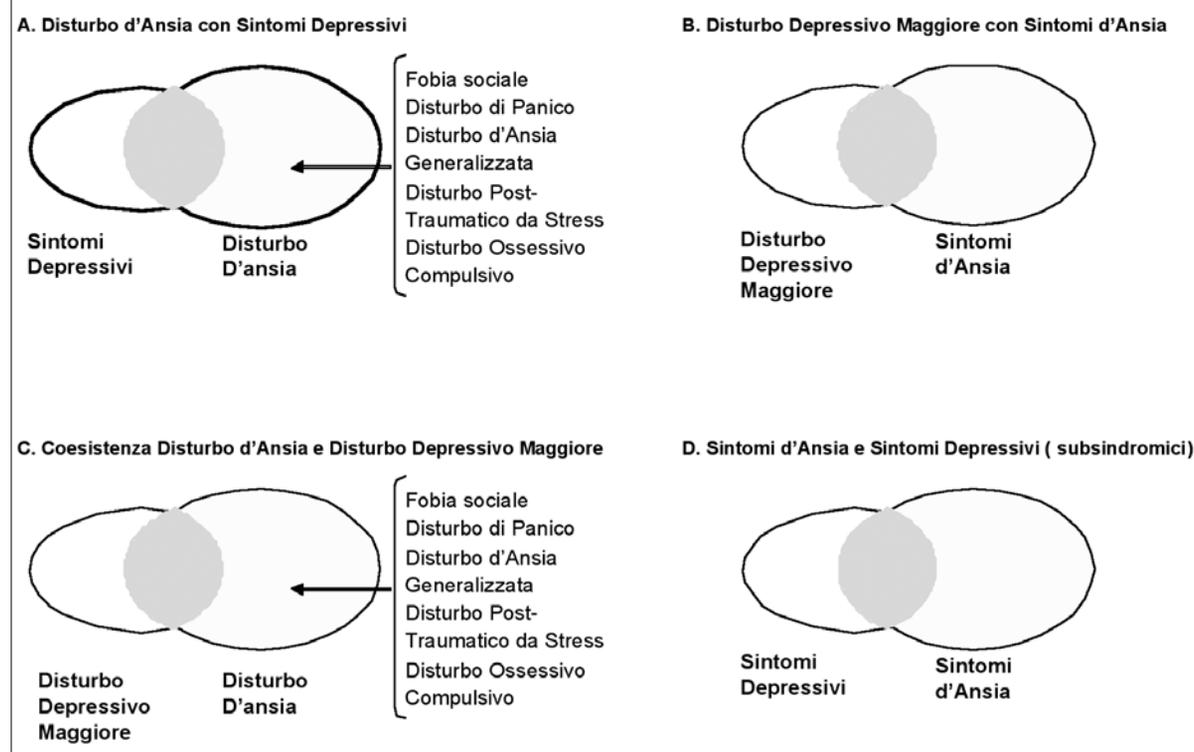
I risultati degli studi retrospettivi sembrerebbero supportare l'ipotesi di una valenza prodromica dell'ansia nell'evoluzione di un quadro depressivo. Questo dato, tuttavia, non trova una completa concordanza di opinioni dal momento che, nella pratica quotidiana, la valutazione psichiatrica più di rado riesce a considerare un'ampia finestra d'osservazione trasversale, forse proprio per questo il decorso di questi disturbi sembra mantenere con una maggiore frequenza la caratteristica di simultaneità⁴⁻⁷. La frequenza della diagnosi di comorbidità aumenta, inoltre, quando l'ansia e la depressione mantengono una connotazione subsindromica con un'eterogeneità di coesistenza che Hirschfeld, ad esempio, riassume in 4 principali forme cliniche (Fig. 1)^{8,9}.

Rush, in uno studio su 1376 pazienti, osserva che la comorbidità tra ansia e depressione riguarda, talvolta, anche più di due disturbi di Asse I che appartengono

prevalentemente allo spettro dei disturbi d'ansia, un'osservazione confermata in altre ricerche^{10,11}. Come descritto da studi su pazienti ambulatoriali in medicina generale o in *primary care* la comorbidità tra depressione e disturbi d'ansia aumenterebbe, inoltre, il rischio di ammalare di patologie somatiche. Un andamento cronico di uno stato depressivo associato ad ansia rappresenta un fenomeno frequente, e secondo alcuni studi, dimostra di amplificare anche la morbilità per disturbi psichiatrici con un profilo prognostico più grave. Si mantiene, infatti, ancora aperta la discussione sull'ipotesi di una potenzialità patogenetica del disturbo depressivo, dello stress e del disturbo d'ansia generalizzato, quando mantengono un decorso cronico, sull'insorgenza di deficit cognitivi irreversibili nei pazienti con età avanzata. Vengono avanzati dubbi e proposte analisi cliniche per accertare, infatti, se è opportuno considerare i disturbi dell'affettività, con decorso cronico, dei potenziali fattori di rischio per accelerare l'esordio di quadri psichiatrici più gravi, che nell'anziano possono precedere anche stati demenziali¹²⁻¹⁴.

In assenza di risposte definitive sull'argomento c'è attualmente un crescente interesse clinico rivolto a considerare la gestione farmacologica dei disturbi d'ansia e depressivi in riferimento ai processi di pla-

Fig. 1. Comorbidità di ansia e depressione: le 4 presentazioni cliniche più comuni (da Hirschfeld)⁸. *Comorbidity between anxiety and depression: the four most common clinical presentations (from Hirschfeld)⁸.*



sticità cerebrale. La ricerca sulla plasticità cerebrale riguarda, infatti, sia fattori patogenetici come lo stress psicofisico o il decorso cronico dei disturbi affettivi, sia i meccanismi di riparazione correlati alle potenzialità di una terapia con antidepressivi.

L'evoluzione delle implicazioni di una terapia con SSRI e SNRI ha risentito inoltre dei risultati di alcune ricerche sul metabolismo cerebrale di pazienti depressi e, o affetti da disturbi d'ansia. Alcuni studi controllati verso placebo hanno descritto, infatti, differenze significative tra le variazioni morfometriche e l'attività metabolica del sistema limbico, in particolare dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia prefrontale di soggetti depressi rispetto a un intervento antidepressivo di tipo sia biologico sia psicologico.

Anche se presenta alcuni limiti metodologici, emergono interessanti risvolti clinici da una ricerca che Brody ha svolto su 24 depressi prima e dopo terapia con paroxetina. In questo caso il miglioramento del quadro depressivo (riduzione del 61,4% dei punteggi della *Hamilton Rating Scale For Depression* [HAM-D]), successivo alla somministrazione del farmaco, ha visto associato all'osservazione con tomografia a emissione di positroni (PET), una normalizzazione del metabolismo della corteccia prefrontale bilateralmente e temporale, della porzione anteriore sinistra del giro cingolo, del caudato e del talamo^{15 16}. La terapia cognitivo comportamentale sembra produrre risultati analoghi sulla normalizzazione dell'attività metabolica cerebrale e migliora significativamente il disturbo affettivo (riduzione del 38% dei punteggi della HAM-D). Nel caso della terapia psicologica le aree corticali e sottocorticali interessate dalle modificazioni metaboliche sono risultate solo in parte diversificate rispetto all'intervento con paroxetina. Gli effetti della terapia psicologica sulla corteccia prefrontale, infatti, venivano descritti limitati all'emisfero di destra.

Recenti osservazioni di Kennedy sembrano fornire continuità ai risultati di Brody e supportano l'ipotesi che nella depressione i meccanismi cerebrali di riparazione, stimolati da un intervento antidepressivo, riguardano il ripristino del funzionamento dei circuiti di connessione cortico- limbici¹⁷.

C'è da aggiungere tuttavia che le strategie di attivazione cerebrale di un intervento antidepressivo possono variare, i correlati morfofunzionali e la normalizzazione metabolica osservata nel sistema nervoso centrale (SNC) dei soggetti depressi sembrerebbero diversificarsi quando la scelta terapeutica riguarda SSRI (paroxetina), SNRI (venlafaxina) o una psicoterapia cognitivo-comportamentale. Il dato che tuttavia resta costante è che la normalizzazione metabolica e, quindi, il ripristino del funzionamento di aree che fanno parte del circuito cortico- limbico, di Papez, costituisce il goal comune a ciascuna terapia antidepressiva^{18 19}.

Questa premessa può aiutare a comprendere il grande interesse dei nuovi filoni di ricerca per i processi neuroplastici involutivi correlati con la depressione e lo stress cronico, o viceversa, per i fattori neurotrofici implicati nella terapia dei disturbi affettivi. Nella sperimentazione animale la disponibilità cerebrale di fattori neurotrofici e l'attivazione dei loro recettori come quelli per la tropiomiosina chinasi-correlati (Trk) di tipo B (TrkB), in alcune regioni del SNC, ha dimostrato una stretta relazione con la somministrazione di antidepressivi che, per questo sembrerebbero costituire un importante fattore di stimolo nei processi di plasticità del sistema cortico- limbico.

Pur persistendo evidenti limiti conoscitivi sull'argomento viene sempre più condivisa l'ipotesi già avanzata da Duman sul presupposto che un mantenimento della disponibilità dei fattori neurotrofici possa mantenere la capacità adattativa dell'individuo a stimoli ambientali e costituire un importante deterrente rispetto al rischio di una ingravescente ipoattività e successiva atrofia di strutture cerebrali strettamente correlate con la patofisiologia dell'ansia e della depressione. La limitazione della durata dei disturbi affettivi potrebbe rappresentare un fattore di rallentamento o di decremento rispetto alla morbilità per patologie cerebrali più invalidanti e che coinvolgono irreversibilmente anche la performance mnemonica cognitiva.

La scarsa risposta terapeutica di un evento depressivo, la cronicità di uno stato ansioso e quindi la tempestività e la durata di un intervento antidepressivo sono argomenti ampiamente dibattuti alla luce dei processi implicati nella neuroplasticità dell'adulto.

I risultati di alcune ricerche sperimentali sull'animale e in misura ancora ridotta sull'uomo stanno cominciando ad aprire nuove prospettive sulla plasticità cerebrale e portano a ritenere con sempre maggiore sicurezza che i fattori neurotrofici non sembrano attivi esclusivamente su un cervello in corso di sviluppo, ma anche su un cervello già soggetto alle regole dell'invecchiamento.

L'aspetto che trova una crescente interesse scientifico riguarda il ruolo di una terapia antidepressiva su alcuni fattori neurotrofici e quanto gli stessi possano essere embricati in termini patognomnici nel network cerebrale preposto al controllo dei circuiti della paura-ansia-depressione²⁰.

Alla luce di questi presupposti è stata svolta una ricerca sui dati disponibili in letteratura per verificare la validità delle seguenti ipotesi:

1. Quanto un modello sperimentale ispirato alle potenzialità neurotrofiche, BDNF mediate, di alcuni antidepressivi può costituire un potenziale criterio clinico nella scelta di una terapia antidepressiva?
2. Le proprietà farmacodinamiche di un farmaco possono costituire un fattore per differenziale la loro attività rispetto alla disponibilità cerebrale e al gradiente di concentrazione plasmatica del BDNF?

A questo riguardo è stata condotta una ricerca utilizzando come parole chiave i nomi degli antidepressivi e i seguenti termini: neuroplasticità, *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), disturbo depressivo, ansia. Lo studio si è basato sulla banca dati *PubMed* senza restrizioni relative all'anno.

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR E TERAPIA ANTIDEPRESSIVA: I RISULTATI SPERIMENTALI A CONFRONTO CON CRITERI DI UTILITÀ CLINICA

Le basi di una terapia con antidepressivi si fondano, come noto, sull'incremento della trasmissione serotoninergica e/o noradrenergica sia attraverso l'inibizione intracellulare delle monoamine con inibitori delle monoamino ossidasi, sia potenziando il blocco di una ricaptazione degli stessi neurotrasmettitori nelle terminazioni sinaptiche con l'impiego degli SSRI, degli SNRI o di molecole meno selettive e che associano anche l'inibizione del riassorbimento di dopamina come alcuni triciclici (TCA). Il dato che per lungo tempo ha suscitato perplessità sul criterio di casualità tra trattamento con antidepressivi e il modello monaminergico della depressione riguarda i tempi di latenza che intercorrono prima di un evidente miglioramento della sintomatologia clinica alla luce delle modificazioni delle concentrazioni delle monoamine rilevate nello spazio intersinaptico a poche ore dall'assunzione di antidepressivi ²¹.

L'aumento delle concentrazioni intersinaptiche dei neurotrasmettitori (noradrenalina, serotonina, dopamina), la diminuzione della tirosina idrossilasi e dei recettori α -adrenergici e serotoninergici, le modificazioni dei sistemi di trasduzione per la proteina G e per l'adenilato-ciclasi, sono infatti tutti processi relativamente rapidi rispetto all'assunzione degli antidepressivi, ma mantengono una discrepanza temporale rispetto alla riduzione della sintomatologia clinica che emerge, mediamente, a partire dalla terza-quarta settimana di terapia sia con antidepressivi sia di "nuova" che di "vecchia" generazione.

Attualmente l'attenzione della ricerca è rivolta non tanto all'analisi puntuale dell'aumento del segnale monaminergico in sé, ma allo studio dei cambiamenti adattativi che nel lungo termine possono sottendere gli effetti terapeutici degli antidepressivi.

Duman sottolinea come la plasticità della cellula nervosa rispetto allo stress psicofisico e allo stato depressivo interessi aspetti che riguardano simultaneamente la struttura, l'evoluzione funzionale, ma anche la stessa sopravvivenza dei neuroni in specifiche aree cerebrali del circuito corticolimbico.

La sovrapposizione delle vie deputate alla trasduzione dell'impulso nervoso, mediato dalle monoamine, con quelle che regolano la trascrizione genetica dei processi strutturali neuronali, come ad esempio il fenomeno dello *sprouting* (gemmazione o ricrescita assonale), dell'arborizzazione dendritica e, soprattutto la sopravvivenza

cellulare stimolano suggestive ipotesi sulle potenzialità neurotrofiche degli antidepressivi sui processi involutivi, dismetabolici cerebrali che interessano specifiche aree del circuito cortico- limbico (regioni CA1, CA3, cellule granulari e giro dentato dell'ippocampo, dell'amigdala, corteccia prefrontale dorsolaterale) in soggetti con disturbi d'ansia o più in generale dell'affettività con matrice depressiva e con decorso cronico.

La ricerca su modelli animali e, in minor grado sull'uomo ha subito, negli ultimi dieci anni, un'importante accelerazione nel tentativo di portare chiarezza riguardo le relazioni tra fattori neurotrofici e terapia antidepressiva.

Come è noto, nei modelli sperimentali interessati allo studio degli effetti neuroprotettivi o riparatori degli antidepressivi sull'ippocampo e sulla corteccia cerebrale sono implicati specifici fattori neurotrofici che sono il *Nerve Growth Factor* (NGF), la neurotropina 4, il BDNF ²².

Il BDNF costituisce uno dei fattori neurotrofici con maggiore documentazione scientifica nella ricerca dei correlati neuroplastici della terapia antidepressiva.

Nella Figura 2 sono ricordati schematicamente i meccanismi che regolano le connessioni e la sovrapposizione delle vie di trasduzione del segnale nervoso con i processi di trascrizione genetica intranucleare e che seguono l'aumento della disponibilità di serotonina e noradrenalina nella finestra sinaptica ²³. Entrambe le vie di trasduzione del segnale monaminergico (NA e 5HT) sono connesse con l'attivazione della proteina adenosin monofosfato ciclico (cAMP) per il *Response Element-Binding* (CREB), questa a sua volta stimola la liberazione di fattori neurotrofici, come il BDNF, dai quali, come effetto finale, dipenderebbe parte della plasticità, della crescita e della sopravvivenza neuronale. Un'ampia letteratura di revisione, riferita in prevalenza, a modelli animali descrive, infatti, l'oggettiva relazione tra il segnale di attivazione monaminergico e la risposta della trascrizione genica per il BDNF ²⁴.

Anche se un approfondimento dell'argomento sui meccanismi biomolecolari allontanerebbe dagli obiettivi di questa trattazione, è opportuno ricordare alcuni punti fondamentali raggiunti dalla ricerca sperimentale e che legano la disponibilità cerebrale delle neurotrofine con la plasticità dei neuroni dell'ippocampo e della corteccia frontale nel network preposto al controllo dell'ansia-paura ed anche della depressione.

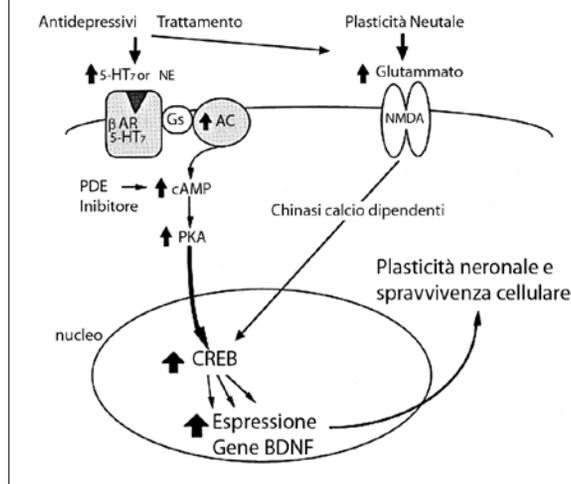
I dati a disposizione provengono soprattutto da modelli sperimentali animali, da essi derivano interessanti spunti sulle potenzialità neuroprotettive, riparatorie degli antidepressivi nei pazienti con disturbo depressivo e/o disturbi d'ansia con andamento cronico.

Antidepressivi e BDNF: studi sugli animali

Tra i fattori più studiati nella ricerca delle relazioni tra terapia antidepressiva e plasticità neuronale c'è la

risposta a cascata intranucleare e le modificazioni dei secondi messaggeri che, come noto, partecipano alla trasduzione intracellulare dell'input nervoso attivato dal legame di mediatori "eccitatori" come il glutammato, le monoamine, con i rispettivi recettori di membrana

Fig. 2. Attività della terapia antidepressiva sulla risposta della cascata cAMP- sistema del CREB nella trascrizione genica del BDNF. La terapia antidepressiva aumenta le concentrazioni sinaptiche di noradrenalina (NA) e di serotonina (5HT). Da questo deriva l'attivazione a cascata del segnale di trasduzione intracellulare e quindi l'attivazione dei processi che riguardano il sistema cAMP-CREB. La somministrazione cronica di antidepressivi aumenta l'associazione del Gs all'adenilato ciclasi (AC), a questo segue l'aumento dell'attività della cAMP, della proteinchinasi (PKA) e del CREB. Anche il glutammato e le chinasi Ca²⁺ dipendenti sono interessati nei processi neuroplastici. La loro attivazione segue la risposta dei recettori di membrana per il N-metil-D-Aspartato (NMDA) allo stimolo monaminergico intersinaptico indotto da una terapia antidepressiva. L'obiettivo genetico comune di una terapia antidepressiva e del sistema a cascata cAMP-CREB è la sintesi di BDNF che partecipa ai processi cellulari che sono alla base della neuro plasticità e della sopravvivenza cellulare (da Duman et al., mod.)²³. *Influence of antidepressant treatment on the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-cAMP response element-binding protein (CREB) cascade. Antidepressant treatment increases synaptic levels of noradrenaline (NE) and serotonin (5-HT). This results in activation of intracellular signal transduction cascades, one of which is the cAMP-CREB cascade. Chronic antidepressant treatment increases Gs coupling to adenylyl cyclase (AC), particulate levels of cAMP-dependent protein kinase (PKA), and CREB. Glutamate receptors and Ca²⁺-dependent protein kinases are also involved in neural plasticity. The activation of Ca²⁺-dependent protein kinases follows the stimulation of receptors for N-methyl-D-aspartate (NMDA) after the increase of synaptic levels of monoamines due to an antidepressant therapy. One target gene of both antidepressant treatment and cAMP-CREB cascade is the one regulating the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which contributes to cellular processes underlying neuronal plasticity and cell survival. BAR, -adrenergic receptor; PDE, phosphodiesterase (adapted from Duman et al.)²³.*



del N-metil-D-aspartato (NMDA), della 5HT (1A, 2, 7 ecc.) e noradrenergici. Nello studio degli effetti di una terapia antidepressiva sulla neuroplasticità vengono osservate, nell'animale, le modificazioni di tutti i fattori interessati nella trascrizione genica e nella sintesi delle neurotrofine e, quindi, la disponibilità e il grado di attivazione del cAMP e della proteinchinasi (PKA) del sistema cAMP-CREB, del BDNF-mRNA.

Come descritto nella Tabella I, nei modelli sperimentali, emerge una concordanza di risultati per ritenere che l'attivazione del sistema BDNF-mRNA nelle regioni limbiche aumenta significativamente soprattutto in risposta a un intervento cronico con antidepressivi (TCA, SSRI, SNRI), al contrario una somministrazione acuta degli stessi sembrerebbe acquistare un minore significato sulle potenzialità di stimolo dei processi neuroplastici, BDNF mediati^{25,26}. L'amitriptilina, ad esempio, dimostra di potenziare dopo 3 settimane le concentrazioni di BDNF nell'ippocampo di ratto^{27,28}. Secondo uno studio di Cassano, l'inoculazione acuta di clorimipramina nel cervello di topo sembra ridurre la concentrazione ippocampale di BDNF²⁹. La clorimipramina ridurrebbe, inoltre, gli effetti dello stress sulle glicoproteine di membrana e nell'ippocampo limiterebbe gli effetti della dedifferenziazione neuronale³⁰. Come altri TCA anche la desimipramina favorirebbe, in cronico, l'aumento dei livelli di BDNF nella corteccia e nell'ippocampo di topo³¹. Alcune valutazioni di Khundakar danno ulteriore sostegno alle differenze tra somministrazione acuta e cronica di desimipramina e fluoxetina³². Nel cervello di ratto la somministrazione cronica degli antidepressivi si associa, inoltre, con un incremento bifasico della trascrizione dei geni (esone V e I) per il BDNF. Al contrario l'inoculazione acuta degli stessi farmaci troverebbe correlazione con una riduzione generale delle concentrazioni di BDNF. La somministrazione di antidepressivi, per breve tempo, dimostrerebbe di limitare la sua influenza sulla trascrizione di alcune porzioni del gene (esone V e I) per il BDNF. Monteggia osserva una scarsa risposta alla desimipramina quando topi tipo "BDNF knockout" vengono sottoposti allo stress del nuoto forzato^{33,34}.

Differenze sulle concentrazioni di BDNF dopo somministrazione cronica e acuta di antidepressivi sono descritte anche in una ricerca di Martinez-Turrillas³⁵. In questo stesso studio viene osservato, inoltre, che la paroxetina, dopo 3 settimane, dimostra un'attività, tempo e dose dipendente, sull'aumento della concentrazione di BDNF nelle regioni CA1, CA3 e nel giro dentato dell'ippocampo di topo.

La concordanza dei risultati sulla disponibilità cerebrale in termini quantitativi e di distribuzione loco-regionale del BDNF dopo terapia antidepressiva evidenzia, tuttavia, alcune differenze significative rispetto all'affinità del profilo recettoriale caratteristico di ciascun farmaco. A questo riguardo Dwivedi osserva,

Tab. I. Antidepressivi e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Okamoto et al., 2003 ²⁷	Amitriptilina (5 o 10 mg/kg)	Ratto	+ (cronico)	L'AMI (10 mg/kg, una volta/die per 3 settimane) aumenta le concentrazioni di BDNF nell'ippocampo (26,9%) e nella corteccia prefrontale (24,6%). L'infusione diretta di BDNF (1 µg) nel giro dentato dell'ippocampo aumenta l'attività di legame della proteina di attivazione (AP-1) per il DNA
Xu et al., 2003 ²⁸	Amitriptilina (5 o 10 mg/kg) o venlafaxina	Ratto	+ (cronico)	Dopo 3 settimane, l'AMI o la venlafaxina a 5 mg/kg, ma non a 10 mg/kg, dimostrano un effetto neuro protettivo sui neuroni piramidali dell'ippocampo. A questo si associa un aumento delle concentrazioni di BDNF
Cassano et al., 2006 ²⁹	Clorimipramina	Ratto	- (acuto)	In acuto, la CLO riduce la concentrazione ippocampale di BDNF e altera l'espressione del gene per le COX-2 (<i>Real Time PCR</i>)
Alfonso et al., 2004 ³⁰	Clorimipramina	Topo	+ (relazione indiretta)	La CLO riduce gli effetti dello stress sull'espressione delle glicoproteine di membrana M6a, CLK-1, senza mostrare effetti sulla <i>down-regulation</i> stress indotta per il NGF. La CLO sembra prevenire processi di dedifferenziazione neuronale causati dalla depressione almeno nell'ippocampo
Legutko et al., 2006 ³¹	Desimipramina	Topo	+ (cronico)	Il trattamento cronico con 2-metil-6-feniletinilpiridina (MPEP), un antagonista selettivo del recettore mGlu5, aumenta le concentrazioni del BDNF-mRNA nell'ippocampo, ma non nella corteccia. Al contrario la DMI aumenta il BDNF sia nell'ippocampo sia nella corteccia. Future ricerche sono necessarie per valutare le potenziali attività antidepressive dei recettori mGlu tipo I
Khundakar et al., 2006 ³²	Desimipramina, fluoxetina, tranilcipromina	Ratti	+ (cronico)	In cronico la DMI e la FLUO determinano un incremento bifasico della trascrizione dei geni (esone V e I) per il BDNF. In acuto, l'inoculazione degli antidepressivi si correla con una riduzione generale delle concentrazioni BDNF-mRNA (esone V e I) e non determina alcun effetto sugli esoni III e IV mRNA
Monteggia et al., 2004, 2007 ^{33 34}	Desimipramina	Topi, BDNF- <i>knockout</i> nel proencefalo	+ (relazione indiretta)	Nel test del nuoto forzato, i topi BDNF- <i>knockout</i> , con una ridotta concentrazione di BDNF, mostrano una ridotta risposta alla DMI
Dwivedi et al., 2006 ³⁶	Desimipramina, fluoxetina, fenelzina	Ratti	+	Nei ratti la FEN e la DMI aumentano il BDNF per mRNA nell'ippocampo e nella corteccia frontale, al contrario la FLUO dimostra lo stesso effetto solo nell'ippocampo. Il corticosterone riduce le concentrazioni di BDNF per mRNA in entrambe le regioni cerebrali. La DMI riduce gli effetti del corticosterone nell'ippocampo e nella corteccia frontale, al contrario della FLUO che riduce gli effetti del corticosterone solo nell'ippocampo. La differenza principale tra gli AD e il corticosterone consiste nella regolazione delle concentrazioni di BDNF, ma soprattutto nella diversificazione dell'espressione dei diversi esoni per il BDNF
Martinez-Turrillas et al., 2005 ³⁵	Desimipramina, paroxetina	Topi	- (acuto) + (cronico)	Dopo 3 settimane la PAR produce un aumento tempo e dose dipendente del BDNF nelle regioni CA1, CA3 e nel giro dentato dell'ippocampo. Al contrario non sono descritti significativi effetti della DMI sul BDNF-mRNA. La somministrazione in acuto di entrambi i farmaci non correla con modificazioni dell'espressione del BDNF-mRNA né dei livelli delle subunità dei recettori AMPA

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Vinet et al., 2004 ³⁷	Desimipramina, fluoxetina	Topi Wt (<i>wild type</i>) e TG (transgenici)	+ (cronico)	In cronico, la DMI riduce l'espressione del CaMKKalpha e del CaMKKbeta nell'area CA3 dell'ippocampo dei topi Wt. La FLUO attiva l' <i>up-regulation</i> dei livelli di BDNF-mRNA nell'area CA3 dei topi TG. Entrambi gli AD aumentano l'espressione genica nel giro dentato dei topi TG. Lo studio fornisce le prime evidenze sul ruolo delle protein chinasi (CaMKK) nei meccanismi d'azione degli antidepressivi e delle loro interazioni con la trascrizione dei geni mediata dai recettori glucocorticoidi
Haynes et al., 2004 ³⁸	Desimipramina, fluoxetina, tranilcipromina	Ratti (tipo <i>Sprague-Dawley</i>)	+ (cronico) - (acuto)	La somministrazione cronica (10 giorni), ma non quella acuta di DMI (8 mg/kg), di FLUO (8 mg/kg), e di TCP (10 mg/kg), esercitano un effetto protettivo sul danno neuronale da pretrattamento con desametasone nell'ippocampo e nello striato dorso mediale. L'effetto neuro protettivo degli antidepressivi trova correlazione con l'aumento del BDNF
Jacobsen et al., 2004 ³⁹	Desimipramina, ECT, escitalopram, litio	Ratti	+ (cronico)	DMI determina un moderato aumento del BDNF-mRNA nel giro dentato, ma non nell'ippocampo e nella corteccia frontale. L'ECT attiva la via BDNF-mRNA nell'ippocampo e nella corteccia frontale. L'escitalopram non influenza l'espressione del BDNF-mRNA, ma sembra ridurre il BDNF nell'ippocampo, e nella corteccia frontale. Il litio aumenta il BDNF nell'ippocampo e nella corteccia frontale ma riduce l'espressione complessiva del BDNF-mRNA. Non sono emerse relazioni tra concentrazione tissutale di 5HT o dei metaboliti con le modificazioni dell'espressione del mRNA BDNF. Tutte le terapie aumentano le concentrazioni di 5HT nell'ippocampo
Dias et al., 2003 ⁴⁰	Desimipramina, fluoxetina, tranilcipromina, ECT	Ratti	+ (cronico) - (acuto)	La FLUO non dimostra significati effetti sulla trascrizione degli esoni del BDNF. In cronico, la TCP (più attiva sull'esone II mRNA) e la DMI (più attiva sull'esone III mRNA) promuovono la trascrizione genica di specifici esoni del BDNF nell'ippocampo e in alcune regioni corticali. L'applicazione di ECT sia in acuto che in cronico dimostra il maggiore effetto sulla trascrizione degli esoni I, II, IV mRNA, ma non sembra influenzare, in acuto, un <i>up-regulation</i> dell'esone III mRNA
Coppell et al., 2003 ⁴¹	Tranilcipromina, fluoxetina, paroxetina, sertralina	Ratti	+ (cronico) - (acuto) TCP e Flu	L'effetto degli AD sull'espressione dei geni per il BDNF è bifasica e dipenderebbe dal tempo e dalla dose somministrata. Viene descritta una <i>down-regulation</i> per l'espressione del gene del BDNF dopo 4 ore dalla somministrazione di TCP e di Flu e una <i>up-regulation</i> dopo 24 ore dalla somministrazione di TCP, Parox, Flu e sertralina. Nessun effetto sui livelli di BDNF-mRNA è stato osservato di seguito alla somministrazione di DMI, maprotilina e mianserina. L'espressione del gene per le neurotrofine NT-3, maggiormente distribuito nel giro dentato dell'ippocampo, non è stata influenzata dalla somministrazione singola o ripetuta di qualsiasi antidepressivo sia dopo 4 sia dopo 24 ore

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Conti et al., 2002 ⁴²	Desipramina, fluoxetina	Topi CREB deficient Topi Wt (Wild type)	+(cronico)	Nei test del nuoto forzato e della sospensione per la coda entrambi le categorie di topi rispondono alla terapia antidepressiva. La capacità della DMI di sopprimere la risposta acuta del corticosterone è mantenuta nei topi "CREB deficient" nel test del nuoto forzato. Non viene mantenuto l'obiettivo genetico del CREB sulla sintesi di BDNF dopo una somministrazione cronica di DMI nei roditori "CREB-deficient". Questo costituirebbe il primo studio che dimostra che l'attivazione del CREB è a monte del meccanismo del BDNF in risposta alla somministrazione di AD. Le risposte endocrine e comportamentali agli AD possono accadere attraverso meccanismi indipendenti al CREB, ma la regolazione del CREB rimane un processo critico nell'espressione genetica del BDNF dopo AD
Nibuya et al., 1995 ⁴⁵	Tranilcipromina, sertralina, desipramina, mianserina, morfina, cocaina, aloperidolo, ECT	Topi	+(cronico)	La somministrazione cronica, ma non acuta, degli AD e di ECT determina un aumento dell'attività del sistema BDNF-mRNA. La mianserina aumenta l'attivazione del processo TrkB-mRNA nell'ippocampo. Al contrario la somministrazione cronica di farmaci come la cocaina, la morfina, l'aloiperidolo non potenzia l'attivazione del sistema BDNF-mRNA
Rogoz et al., 2007 ⁴⁴	Imipramina (5-10 mg/kg), amantidina (10 mg/kg)	Topi	+(cronico)	La somministrazione di IMI ed AMA aumentano la trascrizione genetica per il BDNF rispettivamente nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale di ratto. Quando l'IMI è somministrata in associazione con l'AMA gli effetti sul BDNF sono maggiori, ma limitati all'ippocampo. I recettori 5HT(2A) sembrerebbero più interessanti nella mediazione degli effetti degli AD sul potenziamento della trascrizione genica del BDNF
Peng et al., 2007 ⁴⁵	Imipramina (3 micro M)	Coltura cellule SNC topi	+	L'IMI dimostra un effetto neuro protettivo che esprime attraverso: un aumento del tasso di sopravvivenza delle cellule del SNC, un <i>up-regulation</i> del mRNA per il BDNF, una soppressione dei processi infiammatori LPS-indotti e con un aumento della differenziazione serotoninergica che determina attraverso la modulazione della via BDNF/MAPK/ERK della sequenza metabolica/Bcl-2
Yagasaki et al., 2006 ⁴⁶	Imipramina	Topi	+	Il pretrattamento con e IMI e FLUO potenzia l'attivazione dei processi che legano il BDNF con la liberazione di glutammato e che coinvolgono la via metabolica a cui partecipano la PCL- γ e gli ioni del calcio CA 2+. IMI aumenta l'interazione tra PCL- γ e i recettori TrkB per il BDNF. Il pretrattamento con AD aumenta l'attivazione del BDNF
Tsankova et al., 2006 ⁴⁷	Imipramina	Topi	+(cronico)	Una somministrazione cronica di IMI inverte il processo di <i>down-regulation</i> del BDNF dopo uno stress. Il processo su cui interviene l'AD è costituito principalmente da un aumento dell'acetilazione degli istoni e quindi da un rimodellamento della cromatina dei geni preposti alla sintesi del BDNF

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Rogóz et al., 2005 ⁴⁸	Imipramina (5-10 mg/kg), metirapone (50 mg/kg)	Ratto	+(cronico)	La somministrazione di IMI determina nell'ippocampo e nella corteccia di ratto un aumento significativo delle concentrazioni di mRNA-BDNF al contrario del Metirapone i cui effetti sono visibili esclusivamente nella corteccia
Sairanen et al., 2005 ⁴⁹	imipramina	Topi BDNF+/- e TrkB.T1-overexpressing	+(cronico)	L'IMI determina un aumento del turn-over dei neuroni dell'ippocampo piuttosto che la neurogenesi di per sé. il segnale attivato dal BDNF è necessario per la sopravvivenza a lungo termine dei neuroni di nuova genesi nell'ippocampo
Itoh et al., 2004 ⁵⁰	Imipramina (1,25-10 mg/kg i.p.), rolipram (1,25 mg/kg i.p.)	Ratti	+(cronico)	L'associazione di IMI con l'inibitore della 4 fosfodiesterasi aumenta l'attività di legame del CREB e le concentrazioni di BDNF nei ratti con "learned helplessness"
Butterweck et al., 2001 ⁵¹	Imipramina, <i>Hypericum</i> ipericina	Ratti	+(cronico)	La somministrazione a lungo termine di IMI o di <i>Hypericum</i> dimostra prevenire e ridurre gli effetti dello stress sui processi di trascrizione correlati con il BDNF nell'ippocampo. Gli AD controllano gli effetti dell'aumento del CRH, stress relato, sui processi endocrini nel SNC
Russo-Neustadt et al., 1999 ⁵²	Imipramina (15 mg/kg), tranilcipromina (7,5 mg/kg), esercizio fisico	Ratti	+(cronico)	L'associazione di AD ed esercizio fisico per 20 giorni potenzia in modo significativo l'associazione BDNF-mRNA nel giro dentato e nelle aree CA1; CA3; CA4 dell'ippocampo
Chen et al., 2007 ⁵³	Tranilcipromina, esercizio fisico	Ratti	+(cronico)	L'associazione di AD ed esercizio fisico potenzia il grado di sopravvivenza dei neuroni Le modifiche delle concentrazioni di BDNF risultano indipendenti dall'uptake del IGF-1
Torregrossa et al., 2005 ⁵⁴	Bupropione, desipramina, fluoxetina, tranilcipromina	Ratti Sprague-Dawley	+(cronico)	La somministrazione cronica (8-21 giorni) di bupropione e DMI riduce significativamente il tasso di BDNF nel giro dentato dell'ippocampo, al contrario la Fluo non sembra produrre effetti. La TCP determina un significativo aumento delle concentrazioni di BDNF nelle regioni CA1 dell'ippocampo degli animali sottoposti allo stress del nuoto forzato
Altar et al., 2003 ⁵⁵	ECT, tranilcipromina	+/- BDNF knockout topi	+(cronico)	La somministrazione protratta per 2-3 settimane di TCP aumenta progressivamente la concentrazione di BDNF del 15%-18% nella corteccia frontale e del 29% nello striato, ma non nell'ippocampo. 10 esposizioni consecutive di ECT aumentano le concentrazioni del BDNF nelle aree cortico-sottorticcali del cervello di topo
Russo-Neustadt et al., 2001 ⁵⁶	Tranilcipromina, esercizio fisico	Ratti	+(cronico)	Nei topi sottoposti al test del nuoto forzato la somministrazione di TCP con una precedente attività fisica ristabilisce le concentrazioni di BDNF-mRNA ai livelli basali. Negli animali non trattati e sottoposti allo stesso stress fisico il BDNF risulta ridotto. L'esercizio fisico associato alla TCP, ma non la somministrazione isolata dell'AD, aumenta la resistenza allo stress fisico (durata del nuoto) e la concentrazione di BDNF nell'area CA4 e nell'ilo dell'ippocampo

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Zetterström et al., 1999 ⁵⁷	Tranilcipromina, L-Triptofano, cloramfetamina P, clorofenilalanina P, paroxetina	Ratti	acuto	Due ore dopo la somministrazione di TCP e di L-triptofano o semplicemente di TCP le concentrazioni di BDNF-mRNA si riducono nel giro dentato, ma aumentano nella corteccia frontale. La Parox riduce la disponibilità BDNF-mRNA nel giro dentato, ma sembra non produrre effetti sulla corteccia frontale. L'inoculazione unica o ripetuta di pCPA o di PCA riduce gli assoni immunoreattivi per la 5HT nell'ippocampo ed aumenta la disponibilità di BDNF-mRNA nel giro dentato, la PCA aumenta le concentrazioni di BDNF-mRNA nella corteccia parietale, mentre la pCPA non riduce la 5HT
Guiard et al., 2007 ⁵⁸	Escitalopram	Topi eterozigoti mutanti BDNF +/-	+ (relazione indiretta)	Nei topi eterozigoti mutanti BDNF +/- viene osservata una significativa riduzione della densità dei siti di legame del 3IH1 citalopram nelle regioni CA3 ventrali dell'ippocampo e della ricaptazione 3IH15H-T nei sinaptosomi dell'ippocampo, a questo si associa un decremento dell'attività del trasporto di serotonina nell'ippocampo. Gli auto recettori 5-HT1A non appaiono desensibilizzati nei topi eterozigoti mutanti BDNF +/- . Una riduzione basale del BDNF sembra modulare la funzione di ricaptazione del trasportatore di 5HT nell'ippocampo
Rantamäki et al., 2007 ⁵⁹	Citalopram, reboxetina	Topi	acuto	Nel test del nuoto forzato gli effetti comportamentali del citalopram, ma non della Reb dipendono strettamente dall'attivazione dei recettori neurotrofici Trk-B. La Rebo e il citalopram non attivano il segnale per i recettori TrkB nel cervello di topi con deplezione di 5HT o di NA
Russo-Neustadt et al., 2004 ⁶⁰	Citalopram (10 mg/kg/die), reboxetina (40 mg/kg/die), esercizio fisico	Ratti	+ (cronico)	La Reb determina un rapido (2 giorni) aumento della trascrizione di BDNF in più regioni dell'ippocampo. Lo stesso effetto persiste dopo 2 settimane in associazione ad esercizio fisico. Dopo 2 giorni il citalopram aumenta i livelli di BDNF-mRNA nella regione CA2 dell'ippocampo. Dopo 2 settimane, il citalopram associato all'esercizio fisico aumenta la trascrizione del BDNF nel giro dentato e nell'area CA4 dell'ippocampo. In cronico il citalopram estende gli effetti sul BDNF in più regioni del SNC
Kim et al., 2007 ⁶¹	Fluoxetina (10, 20, 40 mg/kg i.p.)	Roditori	+ (cronico)	Nei gerbili con un'ischemia di perfusione transitoria provocata, la somministrazione di Fluo ai dosaggi più alti (40 mg/kg i.p., non di 10 o 20, mg/kg) determina, dopo 4 giorni, la sopravvivenza del 77% dei neuroni dell'area CA1 dell'ippocampo. Nei roditori la Fluo dimostra di prevenire l'iperattività post-ischemica, di proteggere i neuroni dell'ippocampo dal danno neuronale post-ischemico, la sua attività viene correlata con l'induzione di una <i>up-regulation</i> dell'espressione del BDNF, CAT, GPX e SOD1
Calabrese et al., 2007 ⁶²	Duloxetina	Ratto	+(cronico)	La somministrazione cronica di DUL aumenta significativamente la concentrazione dell'esone V, I e III del BDNF-mRNA nella corteccia frontale, non nell'ippocampo. Sembrerebbe che la DUL sia in grado di ridistribuire nel SNC piuttosto che aumentare i livelli delle neurotrofine

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
Greenwood et al., 2007 ⁶⁵	Fluoxetina (10 mg/kg)	Ratto	+ (cronico)	Il comportamento appreso <i>helplessness</i> non sembra essere influenzato in modo assoluto dalla concentrazione di BDNF-mRNA nell'ippocampo del ratto sottoposto a stress fisico. Nei ratti mantenuti in attività fisica la Fluo associata allo stress fisico sembra aumentare la resistenza verso un comportamento appreso di <i>helplessness</i> . Nei ratti mantenuti in sedentarietà la Fluo non sembrerebbe modificare il comportamento di <i>helplessness</i> . La somministrazione isolata di Fluo, in acuto (24 ore), sembra ridurre le concentrazioni di BDNF-mRNA solo nei ratti in sedentarietà, ma non dimostra attività sui comportamenti appresi di fuga e del "freezing"
Engesser-Cesar et al., 2007 ⁶⁴	Fluoxetina (5, 10, 25 mg/kg)	Ratto	+ (cronico)	La Fluo, in cronico (3 settimane), aumenta i tassi di BDNF, i processi di neurogenesi, di citogenesi nell'ippocampo di ratto, al contrario non influenza la concentrazione del fattore di crescita IGF-1. La sola attività fisica, "corsa nella ruota", non sembra influenzare le neurotrofine. Non viene osservato sinergismo tra attività fisica e Fluo. I livelli di BDNF nell'ippocampo e nel midollo spinale rispondono in modo diverso ed indipendente all'attività fisica o alla Fluo
Conti et al., 2007 ⁶⁵	ECT (8 applicazioni), privazione di sonno (24 ore), fluoxetina (14 giorni)	Ratto	+ (cronico)	Tutti gli interventi AD influenzano i fattori neurotrofici BDNF, Sgk1, con una variabilità loco regionale. La terapia con ECT e DS modifica le concentrazioni delle neurotrofine nell'ippocampo, al contrario la Fluo sembra modulare primariamente l'attività delle neurotrofine nel rafe dorsale e nell'ipotalamo
Chang et al., 2006 ⁶⁶	Fluoxetina	Ratto	+ (cronico)	Nel cucciolo di ratto la somministrazione di Fluo dimostra un'azione neuroprotettiva sugli effetti di un'ipossia ischemica cerebrale perinatale e quindi riduce i deficit funzionali nell'adulto. Gli effetti neuroprotettivi della Fluo trovano correlazione con un aumento della fosforilazione del CREB, delle concentrazioni di BDNF nell'ippocampo
Wyneken et al., 2006 ⁶⁷	Fluoxetina (0,67 mg/kg/die), Reboxetina	Ratto	+ (cronico)	L'analisi della densità post sinaptica dei recettori per il glutammato e dei recettori per la neurotropina p75 non si modifica dopo Fluo, al contrario dei recettori TrkB per il BDNF che si riducono. Questo fenomeno è spiegato con l'internalizzazione del complesso TrkB-BDNF e, quindi, con il trasporto retrogrado dalle spine neurali al nucleo, proprio dove avviene la sintesi di BDNF che segue la somministrazione di Fluo. Lo stesso meccanismo è proposto per spiegare il paradosso del ritardo temporale nella comparsa dell'effetto terapeutico
Molteni et al., 2006 ⁶⁸	Fluoxetina	Ratto	+ (cronico)	La sovra-regolazione selettiva per le concentrazioni del complesso BDNF-mRNA dopo somministrazione cronica (3 settimane) di Fluo non sembra limitata al sistema limbico, ma si estenderebbe ad alcune aree del SNC che contengono fibre dopaminergiche (area ventrale segmentale, corteccia prefrontale, parte esterna del nucleo accumbens)

(continua)

Tab. I (segue). Antidepressivi e Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): l'evidenza sperimentale. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): results from animal studies.*

Autore	Antidepressivo	Campione sperimentale	Effetto sul BDNF	Risultati
De Foubert et al., 2004 ⁶⁹	Fluoxetina (10 mg/kg/die p.o.)	Ratto	+ (cronico)	La durata di somministrazione della Fluoxetina per os (4; 7; 14; 21 giorni) rappresenta un fattore determinante per considerare l'influenza dell'AD sul mRNA-BDNF. In acuto il tasso di BDNF sembra ridursi, dopo 3 settimane le concentrazioni della neurotrofina aumentano significativamente nelle cellule piramidali delle regioni CA1; CA3 dell'ippocampo
Altieri et al., 2004 ⁷⁰	Fluoxetina GR205171 (molecola con proprietà ansiolitiche)	Ratto	- (acuto) - (cronico)	La somministrazione cronica o acuta di Fluoxetina e/o di GR205171 non dimostrano influenzare i livelli di BDNF-mRNA nell'ippocampo
Daws et al., 2007 ⁷¹	Fluvoxamina (50-100 pmol)	Topi eterozigoti mutanti BDNF +/-		La Fluoxetina riduce la clearance della 5HT nei topi BDNF+/+, ma non nel tipo BDNF+/- . Questo sembra dovuto non tanto alla riduzione dei trasportatori della serotonina quanto ad una loro disfunzione
Duman et al., 2007 ⁷²	Desipramina Sertralina MAP Kinasi	Topi	acuto	In acuto il blocco del segnale delle MAPKinasi blocca l'azione degli antidepressivi e determina un fenotipo simil depressivo
Rogoz et al., 2005 ⁷³	Mirtazapina (5-10 mg/kg), imipramina (10 mg/Kg)	Ratto	+ (cronico)	La Mirtazapina e la Imipramina, ai dosaggi maggiori, aumentano la trascrizione genetica per il BDNF nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale con percentuali rispettivamente del 24-26,5% e del 29,9-41,5%, mentre non sono descritti effetti significativi sulla stessa neurotrofina ai dosaggi più bassi. La somministrazione ripetuta di Mirtazapina aumenta i livelli di BDNF-mRNA, questo processo è ritenuto fondamentale per gli effetti clinici dell'AD

AD = Anti-Depressivi; ECT = Terapia Elettro Convulsivante; TCP = Tranilcipromina; Flu = Fluvoxamina; Fluox = Fluoxetina; DMI = Desimipramina; Reb = Reboxetina; Mirta = Mirtazapina; Parox = Paroxetina; CREB = cAMP response element-binding protein; IMI = Imipramina; AMA = Amantidina; LPS = Lipolisaccaridi; MAPK = Mitogen-activated protein kinase; ERK = Extracellular-regulated kinase; PCL- γ = Fosfolipasi gamma; TrkB = Tropiomiosina chinasi-correlati (Trk) di tipoB (TrkB); IGF-1= insulin-like growth factor-1; PCA = Cloramfetamina P; pCPA = Clorofenilalanina P; CAT = Catalase; GPX = Glutazione perossidasi; SOD1 = Superossido dismutasi-1; DUL = Duloxetine; Sgk1 = Serum/glucocorticoid-regulated kinase; DS = Deprivazione di Sonno.

ad esempio, che la fenelzina e la desimipramina, noti inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), aumentano la concentrazione di BDNF per mRNA nell'ippocampo e nella corteccia frontale di ratto, al contrario della fluoxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), che sembrerebbe limitare lo stesso effetto all'ippocampo³⁶. In gran parte delle ricerche è presente un'eterogeneità di dati a proposito degli effetti dimostrati sulla concentrazione di BDNF nella corteccia cerebrale dagli antidepressivi TCA rispetto agli SSRI, mentre tutti i farmaci dimostrano di potenziare la concentrazione della neurotrofina nell'ippocampo³⁷⁻⁴⁰.

Anche una ricerca di Coppell suggerisce che il cambiamento dell'espressione del gene per il BDNF dopo la somministrazione di antidepressivi seguirebbe un andamento bifasico⁴¹. Inoltre, nello stesso studio viene descritta una minore attività sulla trascrizione

del BDNF da parte di antidepressivi atipici, come la mianserina, e di inibitori della ricaptazione della noradrenalina (desimipramina, maprotilina) rispetto a molecole con un maggiore affinità per i recettori serotoninergici, rappresentate in questo caso da fluoxetina, paroxetina, sertralina, ma anche da parte di tranilcipromina.

Secondo Conti, le risposte endocrine e comportamentali agli AD possono avvenire anche attraverso meccanismi indipendenti al CREB, sebbene l'attivazione di questa via metabolica resti un processo critico nella regolazione genetica del BDNF dopo una terapia antidepressiva⁴². Una ricerca di Nybuya sembra sottolineare che, nella corteccia frontale e nell'ippocampo dei roditori, il potenziamento della sintesi di BDNF costituirebbe una prerogativa della somministrazione cronica degli antidepressivi, rappresentati in questo caso da IMAO, SSRI, TCA e da atipici di seconda

generazione (tranilcipromina, sertralina, desipramina, mianserina) a differenza dell'inoculazione di aloperidolo, di cocaina e di morfina che sembra produrre una generale assenza di effetti neurotrofici sulle stesse strutture cerebrali⁴³.

Come osservato da Rogóz l'associazione di imipramina con amantidina aumenta la sintesi di BDNF anche se l'effetto sembra limitato all'ippocampo⁴⁴.

Tra gli antidepressivi triciclici l'imipramina oltre a potenziare la trascrizione genetica per il BDNF nell'ippocampo di topo, dimostrerebbe, secondo uno studio di Peng, effetti neuroprotettivi generalizzati che si esprimono con un significativo aumento del tasso di sopravvivenza delle cellule estratte da più aree del SNC⁴⁵. In questa ricerca parte dell'attività neuroprotettiva dell'imipramina dipenderebbe oltre che dal potenziamento della trascrizione genica per il BDNF, anche dalla soppressione dei processi infiammatori mediati dai lipolisaccaridi. Il gruppo di Yagasaki ha suggerito recentemente che il pretrattamento con imipramina e fluoxetina potenzia l'attivazione dei processi che legano il BDNF con la liberazione di glutammato e che coinvolgono la via metabolica a cui partecipano la fosfolipasi gamma e gli ioni del calcio Ca^{2+} ⁴⁶.

Come ampiamente sottolineato nella Tabella I esiste una stretta relazione tra una terapia cronica con antidepressivi ed incremento delle concentrazioni ippocampali di BDNF, al contrario resta più diversificata l'influenza sull'incremento della neurotrofina nella corteccia cerebrale rispetto al tipo di antidepressivo che in ogni caso sembra potenziare la resistenza neuronale agli stimoli stressanti⁴⁷⁻⁷³.

Tra gli obiettivi della terapia antidepressiva nei processi di plasticità cerebrale, secondo Rantamaki acquisterebbe centralità, non già la quantità di concentrazione libera di BDNF quanto la disponibilità e l'attivazione dei recettori tropiomiosina chinasi-correlati (Trk) di tipo B (TrkB) che costituirebbero un vero e proprio *target* comune a diversi antidepressivi⁷⁴. La rapidità dei cambiamenti indotti dagli antidepressivi sull'attività dei TrkB suggerisce, infatti, che questo fenomeno non sia mediato dall'aumento del tasso cerebrale di BDNF in termini quantitativi, al contrario troverebbe una maggiore correlazione con la cascata di processi metabolici che precedono la liberazione del BDNF. Gli effetti comportamentali dei serotonergici dipenderebbero, perciò, in modo più decisivo dalla trasmissione dell'input nervoso a partire dall'attivazione del TrkB. Attualmente c'è una concordanza di opinioni nel ritenere che esista una modulazione reciproca tra l'attività del sistema serotonergico e la funzione neurotrofica del BDNF, ma soprattutto cresce l'evidenza sperimentale sugli effetti neuroprotettivi indotti da una terapia a lungo termine con antidepressivi. Come sottolineato infatti da Schloss⁷⁵ acquistano una maggiore evidenza sperimentale alcuni importanti risultati che riportiamo di seguito:

- *in vivo*, nella neocorteccia del cervello di ratto, l'infusione cronica di BDNF favorisce il fenomeno dello *sprouting* delle fibre serotonergiche e la genesi di nuove sinapsi serotonergiche;
- l'infusione di BDNF in porzioni del mesencefalo contigue ai nuclei del rafe mediali e dorsali del cervello di ratto porta a un aumento della codifica del mRNA per la triptofano idrossilasi, un enzima che interviene in modo determinante nella sintesi della serotonina;
- topi con una riduzione del BDNF mostrano una riduzione prematura della densità delle fibre serotonergiche del proencefalo. Questa alterazione anatomica delle fibre serotonergiche trova un'interessante associazione con un incremento dei comportamenti aggressivi;
- l'attivazione dei recettori $5HT_{2A}$ regola l'espressione del BDNF sia *in vitro* sia *in vivo*;
- *in vitro*, l'applicazione di BDNF, determina l'attivazione dei suoi autorecettori TrkB che promuovono una sovra regolazione di *markers* specifici per il fenotipo serotonergico.

L'effetto dei farmaci antidepressivi si traduce pertanto in un generale incremento del BDNF attraverso un *up-regulation* del sistema metabolico cAMP-CREB soprattutto nell'ippocampo, che costituisce un'area di grande centralità nella gestione dei processi mnesici e dell'affettività. Questa stessa via metabolica media gli effetti neuroprotettivi degli antidepressivi quando l'aumento dei glucocorticoidi e del CRH riduce la proliferazione e la plasticità neuronale nello stress cronico e nella depressione.

Schloss & Henn evidenziano inoltre che il crescente aumento di informazioni sui meccanismi d'azione delle diverse molecole antidepressive sta formando una nuova consapevolezza clinica nella scelta di una terapia antidepressiva⁷⁵. L'osservazione su modelli animali sta portando, infatti, una maggiore chiarezza e concretezza alle intuizioni avanzate nei primi anni '90 sul coinvolgimento del BDNF, del NGF e della neurotrofina 3 nei processi finali neuroplastici attivati dalla terapia antidepressiva.

Interessante il dato su come l'uso cronico di antidepressivi dimostri di limitare il danno neuronale da pretrattamento con desametasone e di ridurre gli effetti lesivi causati in alcune aree cerebrali da condizioni di stress cronico come il nuoto forzato.

Si tratta di meccanismi che per la loro complessità non consentono di cogliere dirette relazioni con aspetti clinici e quindi mantengono una scarsa utilità per la ricerca di inferenze di questi dati con gli effetti neuroprotettivi di una terapia antidepressiva nell'uomo. Resta un modello teorico, ancora inapplicabile all'uomo, lo studio diretto dell'attività degli antidepressivi sull'*up-regulation* del cAMP-CREB, sul rimodellamento della cromatina e, quindi, sulla regolazione dinamica della trascrizione genetica del BDNF nelle

aree cerebrali del cervello limbico e neocorticale di Mc Lean. Mantengono una scarsa confrontabilità e una limitata continuità clinica i risultati di modelli sperimentali utilizzati sull'animale. Diversi filoni di ricerca concordano, tuttavia, nel ritenere che la disponibilità cerebrale del BDNF costituisca l'obiettivo terapeutico finale degli antidepressivi sia nell'uomo che nella sperimentazione animale. Come suggerito da Hashimoto ⁷⁶ il BDNF presenta un ruolo critico nel mantenere la trama anatomo-funzionale che è alla base della patofisiologia dei disturbi affettivi. La stessa neurotrofina sembra costituire una sorta di "vettore" che guida la ricerca sulle potenzialità neurotrofiche degli SSRI e degli SNRI rispetto al recupero emotivo e cognitivo nei disturbi depressivi, ma anche rispetto alle funzioni protettive sul danno neuronale da stress cronico. È probabile, inoltre, che fattori che regolano la cascata TrkB/CREB/BDNF possano essere utilizzati in futuro per sintetizzare nuovi stabilizzatori dell'umore. Questa osservazione deriva dal fatto che la trascrizione dei geni per il BDNF presenta interessanti correlazioni con l'attività dei recettori per l'acido γ -amino-3idrossi-5metil-4-isossazolpropionico (AMPA) ⁷⁷. Come noto i recettori AMPA hanno la loro maggiore localizzazione nella corteccia, nell'ippocampo, nello striato, nell'amigdala, nel setto, inoltre la loro funzione eccitatoria nella cellula nervosa è strettamente correlata all'attività del glutammato. Secondo alcuni ricercatori una positiva modulazione allosterica dei recettori AMPA aumenterebbe, nei roditori, il gradiente cerebrale di BDNF. L'attività degli antidepressivi nella trascrizione genetica di neurotrofine non sarebbe pertanto mediata in termini assoluti da una facilitazione monaminergica ⁷⁸, ma anche dall'attività sui recettori ionotropici glutamatergici tipo AMPA. Anche rispetto ai recettori AMPA sta crescendo, pertanto, l'interesse nello studio di un loro significato farmacodinamico e clinico nelle modificazioni delle concentrazioni sieriche e cerebrali di neurotrofine, come il BDNF, in rapporto ad una terapia antidepressiva.

Antidepressivi e BDNF: studi sull'uomo

In alcuni casi lo studio del disturbo psichiatrico con un'analisi cerebrale morfofunzionale rispetto alla fase della malattia e agli interventi terapeutici comincia a fornire interessanti spunti per avanzare ipotesi su eventuali aspetti di specificità della disfunzione metabolica di alcune aree cerebrali nell'espressione clinica di alcuni disturbi dell'affettività, ma anche della sensibilità loco regionale di alcune strutture cerebrali, ad una terapia antidepressiva. Queste osservazioni offrono interessanti presupposti per verificare l'ipotesi di una valenza patogenetica della disconnessione di un network corticosottocorticale espressa, ad esempio, da un ipometabolismo di alcune aree associative del SNC sull'insorgenza, prognosi e risposta terapeutica dei disturbi dell'affettività.

Anche se le basi neuroanatomiche e i meccanismi funzionali sottostanti ai disturbi psichiatrici sono ancora da chiarire, i risultati delle ricerche che hanno considerato l'indagine morfofunzionale parallelamente a uno screening neuropsichiatrico nei pazienti con disturbi dell'affettività, conducono a interpretare almeno una parte dei disturbi psichici e comportamentali, non semplicemente come reattivi alla malattia ma come espressione della disfunzione del dialogo biologico tra sistemi neuronali cortico-sottocorticali.

Le disfunzioni metaboliche di alcune aree cerebrali trovano peraltro significative correlazioni con i segni e i sintomi indicativi di un disturbo affettivo-emozionale in una fase clinica che, talvolta, nei soggetti anziani, ma anche nell'adolescenza può precedere alterazioni della performance cognitiva (apprendimento, memoria). Recenti studi continuano a fornire importanti conferme sulla centralità della disfunzione metabolica di circuiti cerebrali corticolimbici (Ippocampo-amigdala-corteccia del cingolo) sia nella liberazione clinica di sintomi depressivi che nei processi adattativi verso stimoli ambientali nei soggetti con disturbi d'ansia o negli stati di esaurimento di "fatigue" dopo stress cronico. In questi casi, alcune osservazioni di Davidson ⁷⁹ e Davies ⁸⁰, dimostrano il ruolo compensatorio svolto da una terapia antidepressiva sul recupero funzionale di specifiche aree cerebrali coinvolte nel circuito corticolimbico. Già dopo due settimane dall'assunzione di SNRI vengono descritti, alla risonanza magnetica funzionale, significativi cambiamenti metabolici nel sistema limbico e nella corteccia prefrontale in associazione ad un progressivo miglioramento clinico. L'ipotesi secondo cui la terapia con antidepressivi possa costituire un fattore di modulazione oltre che della fenomenologia clinica anche della plasticità neuronale trova un interessante supporto negli studi su modelli animali. Nelle sperimentazioni animali è stato dimostrato come i farmaci antidepressivi attivano quei meccanismi molecolari che sottendono il trofismo neuronale e, pertanto, fanno assumere agli stessi farmaci un ruolo di marcatori epigenetici dal momento che estendono la loro attività a una regolazione dinamica della trascrizione genetica di alcune neurotrofine.

Come descritto recentemente da Duman ⁸⁰ i meccanismi epigenetici costituiscono, infatti, una forma di memoria cellulare e contribuiscono ai cambiamenti a breve e a lungo termine dell'attività neuronale in risposta a una molteplicità di esperienze comportamentali, di fattori ambientali o di stimoli farmacologici. Il modello teorico di un marcatore epigenetico che modula la plasticità neurale porta a considerare l'esistenza di un meccanismo unico per definire l'attività molecolare di singole cellule o gruppi di neuroni rispetto al concetto di epigenoma. In questi termini aumenta la tendenza ad identificare stimoli biologici ed esperienze psicologiche con processi che come

effetto finale influenzano, con simili capacità, le vie metaboliche preposte alla sintesi e all'inibizione biologica di fattori neurotrofici come il BDNF.

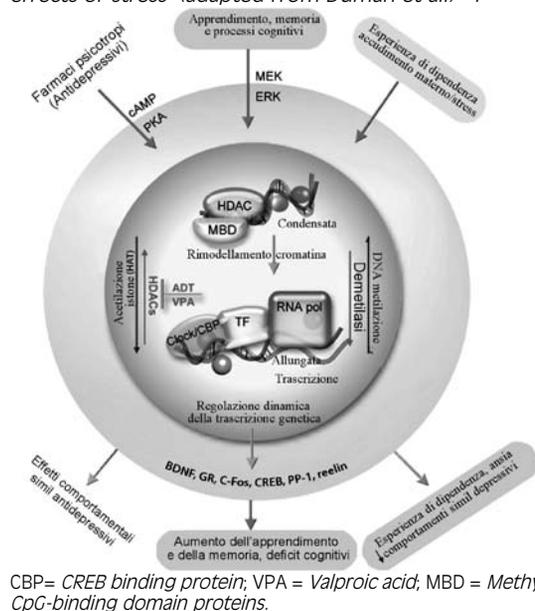
Il costrutto "epigenetico" viene infatti utilizzato dalla genetica e dalla citologia molecolare per spiegare processi in cui l'attività dei geni è promossa, regolata o repressa da agenti citoplasmatici, ma anche e, soprattutto, da fattori esterni. I fattori esterni possono essere rappresentati, ad esempio, dai farmaci antidepressivi che dimostrano un'attività riparatoria, neurotrofica, ma anche dallo stress psicologico di fallimento, di frustrazione, che a lungo termine induce sul SNC effetti negativi da esaurimento e, pertanto, presenta sul neurone influenze "atrofico-involutive", riducendo il funzionamento delle aree associative, di regioni cerebrali implicate nella regolazione dell'adattabilità a stimoli esterni oltre che nella genesi dei disturbi d'ansia e depressivi. Il ruolo degli agenti epigenetici e degli annessi sistemi epigenetici sembra molto ampio perché riguarderebbe non solo l'espressione e regolazione genica dei fenomeni di trascrizione ma anche i processi di riparazione del DNA e di mutazione.

Come illustrato nella Figura 3 lo stress cronico è considerato un'esperienza in grado di modulare la plasticità cerebrale al pari degli antidepressivi, ovviamente con effetti opposti. Duman fornisce una esaustiva quanto mai sintetica rappresentazione dei processi metabolici attraverso cui può essere spiegato il costrutto di marcatore epigenetico rispetto ai meccanismi che sovrintendono il rimodellamento della cromatina nei processi plastici e neurotrofici, attivati da una terapia antidepressiva, e rispetto agli effetti patoplastici che si associano alle condizioni di stress cronico, di ansia cronica e di depressione.

Ancora molto limitati sono, tuttavia, i modelli sperimentali riferiti alla clinica medica e che tentano di valutare gli effetti dei farmaci antidepressivi sulle concentrazioni di neurotrofine in quelle aree cerebrali ritenute coinvolte nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia, della depressione e di alcuni processi cognitivi come l'apprendimento e la memoria. Nell'uomo i dati disponibili sono riferiti a studi che considerano principalmente pazienti con DDM, al momento attuale sono minori le ricerche che approfondiscono l'eventuale ruolo del BDNF nei disturbi d'ansia o che analizzano casi di comorbidità dei disturbi d'ansia con depressione.

Valutazioni *post-mortem* di sezioni anteriori dell'ippocampo provenienti dalla *Stanley Foundation Neuropathology Consortium* evidenziano a questo riguardo un incremento della disponibilità di BDNF nel giro dentato, nell'ilo e nelle regioni sovra granulari dell'ippocampo nei pazienti trattati con antidepressivi, al tempo del decesso, rispetto ai non trattati⁸². Dowlatsahi ha osservato, inoltre, una riduzione delle concentrazioni di CREB immunoreattivo nella corteccia

Fig. 3. Rappresentazione schematica dei meccanismi di rimodellamento della cromatina. La terapia antidepressiva, l'apprendimento, la memoria episodica, l'accudimento materno, lo stress comportamentale costituiscono tutti esempi di attivazione della cascata di segnali intracellulari da cui derivano le modificazioni biochimiche nelle proteine di legame del DNA per gli istoni (piccole sfere) e che, inoltre, utilizzano come via di modulazione l'istone acetilasi (HDAC), l'istone acetiltransferasi (HATs, Clock, CBP) e, o la modificazione diretta del DNA attraverso l'influenzamento del suo stato di metilazione con la demetilasi o con la DNA metiltransferasi (DNMT). Questi eventi modificano la cromatina facendole assumere uno stato di allungamento che facilita il legame di fattori di trascrizione (TF), ed ha come conseguenza l'associazione con la RNA polimerasi (RNA pol) e il legame con i componenti del processo di trascrizione; a questo si associa l'alterazione della trascrizione genetica. I geni per il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), i recettori glucocorticoidi (GR), il c-Fos, il sistema CAMP-CREB, la protein fosfatasi (PP-1), e il reelin sono tutti fattori che risultano coinvolti negli effetti comportamentali positivi di una terapia con antidepressivi (ADT), nei processi di apprendimento e mnemonici, nell'accudimento materno così come negli effetti negativi dello stress (da Duman et al., mod.)⁸¹. *Schematic representation of neuronal chromatin remodeling mechanisms. Antidepressant drugs, learning and memory events, maternal care, and behavioural stress paradigms activate intracellular signaling cascades that cause biochemical alterations in the DNA-bound histone proteins (coloured spheres) via modulation of histone acetylases (HDAC), histone acetyltransferases (HATs, Clock, CBP), and/or direct modifications through influencing methylation states via demethylases or methyltransferases (DNMT). These events modify chromatin to a relaxed state that facilitates transcription factor (TF) binding, leading to association with polymerase (pol), transcriptional machinery components, and alteration in gene transcription. Genes such as brain derived neurotrophic factor (BDNF), glucocorticoid receptor (GR), c-Fos, cAMP response element binding protein (CREB), protein phosphatase-1 (PP-1), and reelin have been involved in the positive behavioural effects of antidepressant drugs (ADT), learning and memory, and maternal care as well as in the negative effects of stress (adapted from Duman et al.)⁸¹.*



cia temporale di soggetti depressi che al momento del decesso non assumevano antidepressivi⁸³.

In anni più recenti Karege ha descritto una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche di BDNF in pazienti con DDM e in assenza di terapia. Nello stesso studio le concentrazioni plasmatiche di BDNF presentavano una correlazione negativa con i punteggi della *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) e con la gravità generale del disturbo psichiatrico⁸⁴.

I risultati raggiunti dal gruppo di Gervasoni⁸⁵ hanno fornito un ulteriore supporto ai risultati di Keefe. In questa ricerca le concentrazioni plasmatiche di BDNF di 26 depressi hanno dimostrato un aumento significativo dopo l'assunzione di antidepressivi. Anche in questo caso le modificazioni del quadro depressivo, evidenziate clinicamente dalla riduzione dei punteggi della MADRS, hanno presentato un'importante associazione con il parziale aumento delle concentrazioni del BDNF che è seguito alla cura con antidepressivi.

In una ricerca di Shimizu⁸⁶ la terapia antidepressiva ha dimostrato di migliorare del 50% i punteggi della HAM-D in 16 pazienti depressi e, dopo 8 settimane, ha riportato le concentrazioni plasmatiche del BDNF a valori simili a quanto riscontrato nei soggetti di controllo. Come descritto nella Tabella II il lavoro di Shimizu utilizza antidepressivi tra loro eterogenei e, per la casistica limitata, non è possibile alcuna osservazione su eventuali differenze del grado di attività o di specificità di ciascun antidepressivo rispetto al tasso di concentrazione del BDNF o degli eventuali correlati clinici che ne possono derivare⁸⁶. Nonostante i limiti di questa ricerca emerge un dato interessante, comune ad altre ricerche, vale a dire che l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di BDNF non sembrerebbero essere influenzate dal dosaggio dell'antidepressivo che, in questo caso, è tarato in valori equivalenti alle dosi terapeutiche di imipramina. Un aspetto ancora da approfondire, inoltre, è il significato clinico delle variazioni del BDNF periferico che, come ampiamente descritto in letteratura, presenta una riduzione nel plasma dei depressi, aumenta dopo trattamento con antidepressivi fino a normalizzarsi e a raggiungere i valori osservati nei soggetti di controllo. Fujimura⁸⁷ osserva che le piastrine plasmatiche sono in grado di legare, conservare e liberare BDNF. La neurotrofina pertanto è trattenuta all'interno delle piastrine e non sembra essere sintetizzata dalle stesse. La riduzione del BDNF plasmatico è un parametro indiretto che nei pazienti depressi potrebbe riflettere una potenziale alterazione della neurotrasmissione nel SNC. Secondo una ricerca di Kim⁸⁸ le concentrazioni più basse di BDNF costituirebbero tra l'altro un fattore di rischio, quasi un aspetto patognomonico per il suicidio tra i soggetti con DDM. In considerazione del fatto che il BDNF oltrepassa la barriera ematoencefalica si potrebbe concludere che una riduzione

delle sue concentrazioni plasmatiche costituirebbe un probabile processo caratteristico della depressione con tutti i correlati che ne derivano sia sul piano clinico sia su un piano anatomico-funzionale. Ciò che resta da definire è se le alterazioni di BDNF costituiscano un fenomeno primario o secondario ed esclusivo della depressione. Lang⁸⁹ ha voluto seguire l'ipotesi di una vulnerabilità genetica per i disturbi dell'affettività e ha valutato la concentrazione plasmatica di BDNF in 118 volontari sani. I risultati della ricerca hanno descritto una correlazione negativa tra la concentrazione di BDNF e il fattore "nevroticismo", ovvero della tendenza ad una labilità emotiva con una frequente componente ansiosa associata a depressione. In questo caso il profilo di personalità è stato misurato con il sistema di valutazione *NEO Personality Inventory* e *NEO Five-Factor Inventory* (NEO-FFI) di Costa et al.⁹⁰. Le conclusioni di questo studio oltre a sostenere l'esistenza di un profilo di personalità strettamente correlato con una vulnerabilità per i disturbi affettivi non possono che fornire ulteriore sostegno all'ipotesi che il BDNF sia un possibile marcatore indiretto della depressione, senza tuttavia chiarirne il suo peso specifico rispetto al decorso della malattia. Attualmente uno studio di Yoshimura⁹¹ et al. rappresenta per la sua originalità e sistematicità un'importante contributo per lo studio clinico delle potenzialità della terapia antidepressiva sulla modulazione della sintesi del BDNF e dei processi connessi con l'aumento della sua disponibilità plasmatica. Lo studio è uno dei primi a considerare il confronto degli effetti sul BDNF determinati dalla somministrazione di farmaci appartenenti a diverse categorie di antidepressivi. La ricerca ha considerato, infatti, gli effetti che la paroxetina (SSRI) e il milnacipram (SNRI) producono sulla disponibilità ematica della neurotrofina in 42 depressi. Al *baseline* veniva riportata una correlazione negativa tra punteggi della HAM-D e concentrazione di BDNF. Dopo 8 settimane il tasso di risposta e di remissione della depressione non ha presentato significative differenze tra paroxetina e milnacipram. Nei soggetti che rispondono alla terapia antidepressiva le concentrazioni di BDNF aumentano, inoltre, di 2,6 con paroxetina e di 1,8 volte dopo milnacipram. Un lavoro di Aydemir⁹³ descrive che a distanza di 12 settimane la venlafaxina produce effetti analogamente positivi sull'incremento del BDNF di pazienti depressi. Questo dato trova un ulteriore riscontro con quanto osservato in tempi più recenti con un protocollo simile che lo stesso Aydemir⁹² ha realizzato per valutare l'attività del S-citalopram (10 mg) sulle concentrazioni della BDNF in 20 donne con depressione maggiore. Dopo 6 settimane, in questa popolazione emerge un miglioramento clinico dello stato depressivo che trova una significativa relazione con l'aumento del BDNF plasmatico. I tassi della neurotrofina osservati nei pazienti che hanno risposto alla terapia sono inoltre descritti simili ai valori rilevati

Tab II. Antidepressivi e *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF): studi sull'uomo. *Antidepressants and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): human studies.*

Autore	Antidepressivo	Popolazione Disturbo Depressivo	Risultati
Shimizu et al., 2003 ⁸⁶	Fluvoxamina (3 sg) (75-150 mg/die), trazodone (3 sg) (50-150 mg/die), amoxapina (3 sg) (50-150 mg/die), amitriptilina (2 sg) (30-125 mg/die), clorimipramina (2 sg) (50-200 mg/die), imipramina (2 sg) (75 mg/die), mianserina (1 sg) (10 mg/die), milnacipram (4 sg) (50-150 mg/die)	16 pazienti con MDD 50 soggetti di controllo	Nei soggetti con MDD e in assenza di terapia con AD le concentrazioni di BDNF sono ridotte. Dopo 8 settimane la terapia antidepressiva migliora del 50% i punteggi della HAM-D e riporta le concentrazioni plasmatiche del BDNF a valori simili a quanto riscontrato nei soggetti di controllo
Gervasoni et al., 2005 ⁸⁵		52 soggetti 26 con DDM 26 controlli	Le concentrazioni plasmatiche di BDNF nei depressi risultano significativamente aumentate dopo terapia con antidepressivi. La riduzione dei punteggi della MADRS dimostrano una relazione negativa con l'aumento delle concentrazioni del BDNF dopo terapia antidepressiva
Gonul et al., 2005 ⁹⁴	Fluoxetina, paroxetina, citalopram, venlafaxina	46 soggetti 28 con DDM 18 controlli	I tassi di BDNF al base-line sono risultati significativamente ridotti nei depressi rispetto ai controlli e presentano una correlazione negativa rispetto ai punteggi della HAM-D. Dopo 8 settimane di terapia antidepressiva è stato registrato un aumento significativo della concentrazione plasmatica del BDNF che risulta sovrapponibile con quella osservata nei controlli
Aydemir et al., 2005 ⁹⁵	Venlafaxina	20 soggetti 10 con DDM 10 controlli	Dopo 12 settimane di terapia antidepressiva i valori medi delle concentrazioni di BDNF aumentano significativamente da $17,9 \pm 9,1$ a $36,6 \pm 7,1$ mentre il punteggi della HDRS diminuiscono da $23,2 \pm 4,6$ a $8,2 \pm 3,9$. Quando vengono confrontati i tassi di BDNF dei pazienti con una remissione della depressione non emergono significative differenze rispetto alle concentrazioni della neurotrofina rilevate nei controlli
Aydemir et al., 2006 ⁹²	S-Citalopram (10 mg)	40 donne 20 con DDM 20 controlli	Le concentrazioni di BDNF pre e post trattamento di soggetti con DDM si mantengono ridotte rispetto a quanto osservato nei controlli. La terapia con s-citalopram dopo 6 settimane aumenta significativamente i tassi plasmatici della neurotrofina e li riconduce a valori simili a quanto osservato nei controlli
Yoshimura et al., 2007 ⁹¹	Paroxetina (10-40 mg) (21 sg), milnacipram (25-150 mg) (21 sg)	42 soggetti con DDM 30 controlli	Al base-line è descritta una correlazione negativa tra punteggi della HAM-D e concentrazione di BDNF. Dopo 8 settimane il tasso di risposta agli AD e di remissione della depressione non presenta significative differenze tra paroxetina e milnacipran. Nei soggetti con una significativa risoluzione del disturbo depressivo le concentrazioni di BDNF aumentano di 2,6 con paroxetina e di 1,8 volte dopo milnacipran
Yoshida et al., 2007 ⁹⁵	Fluvoxamina (54 sg), milnacipram (80 sg)		Il genotipo G/A del polimorfismo BDNF C196A trova associazione con una significativa migliore risposta terapeutica alla Fluo e al milnacipram come dimostrato dalla maggiore riduzione dei punteggi alla MADRS

MADRS = *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; BDNF = *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; HAM-D = *Hamilton Depression Rating Scale opp*; HDRS = *Hamilton Rating Scale For Depression*; DDM = Disturbo Depressivo Maggiore; AD = Antidepressivi.

nei soggetti di controllo. Secondo quanto descritto in queste ricerche, non sembrerebbero esistere evidenti differenze sull'attivazione della sintesi della neurotrofina tra farmaci con un profilo farmacodinamico più selettivo per la 5HT piuttosto che per antidepressivi a doppia azione NA e 5HT come la venlafaxina (SNRI). La somiglianza degli effetti sul BDNF tra più tipi di antidepressivi trova un riscontro positivo anche con quanto descritto da Gonul nel 2005⁹⁴ e da Yoshida⁹⁵. In questa ricerca è stato osservato infatti un aumento delle concentrazioni della neurotrofina dopo 8 settimane di terapia sia con SSRI (paroxetina, fluoxetina, citalopram) sia dopo SNRI (venlafaxina).

Attualmente persiste una scarsa disponibilità di studi sperimentali sulle relazioni tra disturbi d'ansia e BDNF. Mancano informazioni sull'eventuale significato clinico delle neurotrofine nell'evoluzione dei disturbi d'ansia e, inoltre, non ci sono studi che hanno verificato se esistono differenze tra gli effetti che una terapia antidepressiva produce sui processi neuroplastici che riguardano soggetti con disturbo d'ansia generalizzato rispetto ad altri con disturbo di panico, disturbo post-traumatico da stress, fobia sociale o fobie specifiche. Lang ha condotto una ricerca per valutare la relazione tra ansia di tratto, aspetti di personalità nevrotici e polimorfismo per i geni BDNF Val/Val, Val/Met e Met/Met, su una popolazione costituita da 343 volontari sani. In questo caso il profilo di personalità è stato studiato con il sistema NEO-FFI e con la *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)⁹⁶. I risultati dello studio sembrerebbero supportare l'ipotesi di una significativa relazione tra tratti di personalità di tipo ansioso e depressivo con un polimorfismo per il BDNF anche se con una bassa varianza. Da un futuro approfondimento di questa ricerca potrebbero derivare interessanti risvolti clinici qualora venisse inserita, ad esempio, la considerazione della risposta ai farmaci antidepressivi. Secondo Shimizu non sembrerebbero sussistere relazioni tra polimorfismo dei geni per il BDNF e disturbo di panico. La scarsa correlazione del fattore neurotrofico BDNF con la psicopatologia del disturbo di panico troverebbe conferma anche in un ulteriore lavoro di Lam⁹⁷.

La costante ricerca degli ultimi 10 anni sull'applicabilità di un modello neurotrofico nello studio dello stress cronico correlato all'insorgenza dei disturbi dell'umore e agli effetti degli antidepressivi sull'attività del sistema CREB e sui fattori di trascrizione dei geni che interessano i processi di neuroplasticità sta fornendo un'ampia documentazione ancora fin troppo limitata al modello animale. Ciò nonostante acquista chiarezza il dato che la plasticità cerebrale venga influenzata ampiamente dalla gravità, dalla durata di fattori stressanti ambientali. È noto, inoltre, che una condizione ansiosa-depressiva anche di gravità lieve-moderata, ma con decorso cronico, influenza negativamente il funzionamento e la microstruttura dei circuiti neurofi-

brillari in specifiche regioni limbiche sottocorticali e corticali prefrontali. Come osservato da Mac Queen⁹⁸ la durata e la ricorrenza di un disturbo depressivo trovano una correlazione positiva con alterazioni cognitive e mnestiche connesse al funzionamento dell'ippocampo ma anche con modificazioni della struttura di questa importante area del sistema limbico. Secondo i risultati di questa ricerca, l'ippocampo dimostra una riduzione del volume direttamente proporzionata alla durata del disturbo affettivo. Nei pazienti con depressione ricorrente emerge, infatti, una riduzione strutturale dell'ippocampo bilateralmente, mentre i pazienti osservati al primo episodio depressivo dimostrano di mantenere un volume dell'ippocampo paragonabile a quello descritto nei soggetti di controllo. La ricerca che ha cominciato a considerare le conseguenze e il significato di una terapia antidepressiva sulla disponibilità di fattori neurotrofici come il BDNF o dell'IGF comincia a fornire risultati che inducono a rivedere alcune posizioni sui criteri di durata degli interventi antidepressivi o a confermare, in alcuni casi, le ipotesi sulle differenze tra i meccanismi d'azione immediati, primari, e ritardati, secondari, che caratterizzano l'attività clinica delle diverse categorie di farmaci antidepressivi.

In questa direzione ci sono le considerazioni di Tsai⁹⁹, che propone di attribuire al BDNF il ruolo di un probabile ponte fisiopatologico tra disturbo depressivo e malattia di Alzheimer, dal momento che la stessa neurotrofina presenta una significativa riduzione in entrambe le patologie. Su un piano fenomenologico il decremento della concentrazione cerebrale del BDNF si associa infatti ad alterazioni della performance cognitiva che rappresenta una componente sintomatologica comune a entrambe le condizioni morbose. Su un piano anatomo-strutturale la riduzione del BDNF trova, infatti, frequenti e significative relazioni con alterazioni dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia fronto-parietale, tutte regioni cerebrali interessate nell'eziopatogenesi della malattia depressiva, ma anche di alcune forme di demenza degenerativa primaria. A questo riguardo Hsieh¹⁰⁰ sottolinea come nell'anziano la risposta ad una terapia antidepressiva sia strettamente influenzata dal volume dell'ippocampo che sembra modificare la sua attività e la sua struttura in modo proporzionale alla durata e alla frequenza delle recidive degli episodi depressivi. I dati di Hsieh sembrano suggerire che per proteggere l'integrità morfofunzionale del SNC è opportuno limitare i tempi della malattia depressiva sia attraverso un intervento tempestivo, ma soprattutto riducendo il rischio di ricadute che possono dipendere da più fattori come ad esempio da una predisposizione individuale (endofenotipo) o da una sospensione precoce del trattamento antidepressivo.

Tutte queste ricerche sebbene presentino un'importante valenza clinica nell'analisi delle relazioni tra terapia antidepressiva e processi neurotrofici manten-

gono un approccio sperimentale che aderisce a criteri diagnostici di tipo categoriale e fa riferimento a una classificazione del quadro psicopatologico basato sul DSM-IV. Continuano, perciò, a restare aperti i dubbi sull'eventuale specificità terapeutica dei farmaci antidepressivi nei processi neurotrofici, BDNF mediati e connessi, con quadri di ansia cronica più o meno associata con depressione. Se, infatti, è nota l'eterogeneità dei sintomi che caratterizzano un disturbo affettivo e come spesso la componente depressiva trovi associazione clinica con disturbi d'ansia, mancano su un piano sperimentale sufficienti verifiche in grado di stabilire se anche nei disturbi d'ansia alcune neurotrofine possono dimostrare una stessa valenza riparatoria, neuroplastica da correlare agli effetti terapeutici degli antidepressivi. Non sono ancora disponibili sufficienti dati per definire se esistono differenze del significato clinico e anatomo-strutturale di eventuali alterazioni dei tassi cerebrali di BDNF nei pazienti con disturbi d'ansia rispetto a quelli con depressione maggiore.

FOCUS SULLA PAROXETINA

Il recente interesse per gli effetti neuroplastici dimostrati, su modelli animali, dagli antidepressivi porta a considerare le opportunità cliniche di un loro uso nel lungo termine anche sulla base delle loro specifiche affinità recettoriali, ed inoltre del loro indice terapeutico nei pazienti depressi e/o con disturbi d'ansia.

La paroxetina è un derivato fenilpiperidinico ed è stata registrata in Italia nel 1992. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la sua indicazione per la cura della depressione e di alcuni disturbi d'ansia che secondo l'attuale nosografia del DSM-IV-TR comprendono: il disturbo d'ansia generalizzata, la fobia sociale, il disturbo di panico, il disturbo ossessivo compulsivo, il disturbo da stress post traumatico. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato negli Stati Uniti l'uso della paroxetina a rilascio prolungato (CR) anche per la terapia del disturbo disforico premestruale. È frequente che nella pratica medica del nostro Paese questo antidepressivo trovi impiego nel trattamento del disturbo disforico premestruale e nella cura della cefalea cronica.

La paroxetina, come è noto, è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) e costituisce, inoltre, uno dei primi tre serotoninergici approvati per la terapia della depressione.

PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Come principale meccanismo d'azione, la paroxetina potenzia la trasmissione serotoninergica bloccando il meccanismo di trasporto attivo di membrana, pre-sinaptico, della 5HT e, pertanto, aumenta l'attività serotoninergica sui recettori postsinaptici. La sua affinità per i recettori serotoninergici è considerata pari a 2-3 ordini di grandezza superiore alla K_m della 5HT e come altri SSRI aumenta la disponibilità di serotonina

endogena nella finestra sinaptica¹⁰¹. Il recettore adattativo secondario dopo terapia con paroxetina cambia nel corso del tempo ed in modo diverso da quanto osservato con antidepressivi triciclici. Rispetto alla sensibilizzazione dei recettori postsinaptici 5HT_{1A} più caratteristica degli antidepressivi triciclici, la somministrazione di paroxetina a lungo termine, superiore a 2-3 settimane, diminuisce la sensibilità degli autorecettori somatodendritici 5HT_{1A} e di quelli terminali di tipo 5HT_{1B/1D} determinando un maggiore rilascio di serotonina per ciascun potenziale d'azione, con le rispettive conseguenze cliniche. Il cambiamento adattativo, bifasico, rispetto ai recettori per la serotonina porta a considerare le diverse potenzialità terapeutiche del serotoninergico rispetto ad altre molecole della stessa categoria.

Le conoscenze sugli aspetti farmacologici della paroxetina hanno presentato nel corso degli ultimi anni un'interessante evoluzione. Una ricerca di Gilmore¹⁰² sembra aver modificato, infatti, un'opinione radicata nel tempo e secondo cui l'azione clinica della paroxetina veniva riferita esclusivamente alla sua proprietà di inibitore selettivo del trasportatore della serotonina. I risultati di questo studio controllato verso desipramina, su 52 soggetti con depressione maggiore, hanno portato a ridefinire con maggiore precisione le proprietà farmacodinamiche della paroxetina, ne hanno ribadito le sue capacità di potente inibitore della ricaptazione di serotonina (5HT) ed hanno sottolineato il suo primato di inibizione della noradrenalina (NA), *in vivo*, rispetto a qualsiasi altro SSRI¹⁰³. Un ampliamento del profilo farmacologico di un farmaco può modificare, entro certi limiti, il significato clinico e le sue applicazioni terapeutiche.

Tra i farmaci SSRI, la paroxetina presenta, pertanto, la molecola con il più alto rapporto di inibizione della ricaptazione di noradrenalina rispetto alla serotonina, con una generale ridotta affinità per il sistema catecolaminergico, dopaminergico e istaminergico. Queste caratteristiche farmacodinamiche le consentono di garantire una buona tollerabilità per la sua scarsa tendenza a produrre effetti indesiderati a carico del SNC e autonomo, al contrario di quanto descritto con antidepressivi triciclici. Alcuni studi *in vitro* hanno osservato che tra gli SSRI la paroxetina presenta la maggiore affinità per i recettori muscarinici M3 e questo potrebbe favorire il rischio di effetti indesiderati come ad esempio la ritenzione urinaria, la stipsi, difetti dell'accomodazione. Ai dosaggi terapeutici la sua attività antistaminica, l'affinità per i recettori colinergici o di blocco per i recettori α e β adrenergici si mantiene ampiamente ridotta rispetto a quella dimostrata dai triciclici. Anche se con una potenza 15 volte inferiore a quella descritta per l'amitriptilina, la paroxetina presenta un'attività anticolinergica che può dar ragione dell'occasionale proprietà sedative e giustifica l'assenza di diarrea durante la sua terapia.

L'associazione a questi effetti dell'inibizione del CYP2D6, suggerisce una certa cautela nei soggetti anziani con problemi cognitivi o nei casi di politerapie con farmaci metabolizzati dallo stesso isoenzima.

Come ricordato da Brunello, la paroxetina rappresenta l'inibitore più potente della 5HT ed è l'unico antidepressivo che determina un blocco totale del trasportatore per la 5HT già dopo una singola somministrazione¹⁰⁴. L'affinità *in vitro* per le monoamine, ovvero la costante di inibizione cinetica (Ki nmol/l), di ciascun SSRI viene riassunta nella Tabella III¹²⁵. Se viene paragonato l'indice di affinità di questi antidepressivi per il trasportatore umano della serotonina, la paroxetina costituisce la molecola che presenta la maggiore potenza (e quindi con maggiore affinità), mentre quando si considera il rapporto fra la costante di inibizione per il trasportatore della serotonina e quella per il trasportatore della noradrenalina o dopamina risulta che la molecola più selettiva è il citalopram.

Il gruppo di Catafau ha studiato il grado di occupazione del trasportatore della serotonina (SERT) nella terapia con paroxetina (20 mg/die) in 10 soggetti con DDM e valutati con SPECT utilizzando un radioligando selettivo per il SERT ovvero il ¹²³I-ADAM [2-((dimethyl-amino)methyl)phenylthio)-5-iodophenylamine]¹⁰⁶. Alla visualizzazione con ¹²³I-ADAM SPECT la paroxetina, dopo 4-6 settimane, determina un'occupazione del SERT superiore in media al 60% in quelle aree cerebrali (mesencefalo, talamo, striato) che si ritiene abbiano la più alta disponibilità di SERT. Questi risultati permettono di considerare idoneo il modello della Emox di Mayer attraverso cui è stato calcolato il rapporto tra la concentrazione plasmatica della paroxetina e il grado di occupazione del SERT con ¹²³I-ADAM SPECT¹⁰⁷. Questo rappresenterebbe un costrutto abbastanza attendibile per approfondire le relazioni tra aspetti farmacodinamici e farmacocinetici della paroxetina soprattutto alla luce del confronto dell'indice terapeutico con altri farmaci antidepressivi. Le proprietà secondarie di un farmaco costituiscono degli importanti fattori per stabilire le

differenze d'efficacia e di tollerabilità anche tra gli antidepressivi di una stessa classe e, quindi, possono potenziare la consapevolezza delle risorse cliniche per gestire al meglio l'eventuale specificità di affinità recettoriale di ciascun SSRI.

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

La paroxetina viene assorbita completamente e rapidamente dopo l'assunzione orale, essa viene inoltre quasi completamente metabolizzata già al primo passaggio epatico attraverso il citocromo P450 e l'enzima CYP2D6, solo una minima percentuale 1-2% viene escreta immodificata con le urine. La minima parte che rimane viene trasformata in metaboliti che sono eliminati per 2/3 con le urine e per 1/3 con le feci. L'isoenzima CYP2D6 soggiace a un polimorfismo genetico che porta a distinguere la farmacocinetica della paroxetina tra "metabolizzatori veloci" e "metabolizzatori lenti". Il volume di distribuzione della paroxetina è compreso tra 3 l/kg e 28 l/kg come riportato dagli studi che hanno considerato la sua somministrazione per infusione e per bolo endovena. Il legame alle proteine sieriche viene descritto nell'ordine del 93-95% con una concentrazione plasmatica allo *steady-state* compresa tra da 100 a 400 ng/mL. Come ricordato da Roland¹⁰⁸ e DeVane¹⁰⁹ le conseguenze ipotetiche delle interazioni del legame dei farmaci con le proteine plasmatiche è stata a lungo enfatizzata rispetto al significato del ruolo clinico degli antidepressivi. In realtà l'ampia affinità di legame con le proteine plasmatiche di farmaci che come la paroxetina sono quasi completamente metabolizzate al primo passaggio epatico e, quindi, portano a ridefinire i limiti dei correlati clinici. La paroxetina è liposolubile, questo spiega la sua distribuzione in tutto l'organismo, inoltre sembra in grado di passare nel latte materno anche se in quantità limitate. La sua emivita di eliminazione è di 21-24 ore benché siano state descritte variazioni interindividuali comprese tra le 7 e le 65 ore. Negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale ed epatica aumentano l'emivita di eliminazione, la concentrazione plasmatica e l'area sottesa alla curva delle concentrazioni plasmatiche, pertanto, viene consigliata cautela nei dosaggi e di adeguare la posologia alle condizioni cliniche del soggetto. Alcune interazioni farmacodinamiche sono descritte tra paroxetina e warfarin. Le concentrazioni plasmatiche del serotoninergico diminuiscono nella contemporanea somministrazione di fenitoina e di fenobarbital mentre aumentano con la cimetidina così da richiederne un reciproco adeguamento posologico dei farmaci. Come altri SSRI la paroxetina presenta una generale buona tollerabilità e sicurezza, gli effetti sul sistema gastrointestinale (nausea), in alcuni casi, possono ridurre la *compliance*, ma non ne determina una sua interruzione terapeutica¹¹⁰. Come per altri SSRI l'assenza di effetti sul sistema cardiovascolare

Tab. III. Profili dell'affinità di legame *in vitro* degli SSRI per le monoamine provenienti dai sinaptosomi del cervello di ratto (da Gunasekara et al., 1998, mod.)¹⁰⁵. *In vitro binding profiles of monoamine transporters from rat brain tissue synaptosomes (adapted from Gunasekara et al., 1998)*¹⁰⁵.

Composto	Costante inibizione captazione (ki) (nmol/L)			
	5-HT	NE	DA	NE/5-HT
Paroxetina	1,1	350	2000	320
Fluvoxamina	6,2	1100	> 10000	180
Fluoxetina	25	500	4200	20
Sertralina	7,3	1400	230	190
Citalopram	2,6	3900	NR	1500

fanno preferire questo farmaco rispetto ad altri antidepressivi che, come alcuni triciclici dimostrano un prevalente profilo noradrenergico¹¹¹. Tra gli effetti indesiderati più comunemente osservati nella terapia con paroxetina come per altri SSRI, ci sono i disturbi della sfera sessuale che sono rappresentati soprattutto da un calo della libido e negli uomini da ritardo dell'eiaculazione.

EVIDENZA CLINICA DELLA PAROXETINA NEI DISTURBI D'ANSIA E DEPRESSIVI

L'efficacia della paroxetina nei disturbi d'ansia¹¹² e nella depressione¹¹³ è una realtà clinica ampiamente documentata nel corso degli ultimi 10 anni da numerose ricerche cliniche controllate e da importanti studi di revisione. Dopo un iniziale approfondimento della sua efficacia clinica nel disturbo depressivo di recente è stata verificata la sua efficacia e sicurezza nei disturbi dello spettro d'ansia.

Recenti studi di meta analisi documentano un'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo depressivo paragonabile a quella di antidepressivi triciclici come ad esempio la clorimipramina¹¹⁴ o l'imipramina^{115 116}, con i vantaggi di una maggiore tollerabilità rispetto a un antidepressivo di vecchia generazione. Anche nell'ultima formulazione a rilascio prolungato, attualmente disponibile negli Stati Uniti, la paroxetina mantiene le stesse caratteristiche di efficacia e tollerabilità nella terapia della depressione maggiore¹¹⁷.

Un recente revisione di Sheehan¹¹⁸ ripropone e sottolinea l'efficacia della paroxetina nella terapia del GAD. In una recente metanalisi che ha coinvolto una popolazione di 1800 pazienti ambulatoriali, studiati con protocolli di ricerca randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo, alcuni di breve durata (3-8 settimane) altri a lungo termine (6 mesi) è confermato che la paroxetina nella gran parte dei soggetti è in grado di risolvere il GAD e di prevenirne le ricadute¹¹⁹. Alla luce dell'ampia comorbidità del GAD con depressione la terapia a lungo termine con paroxetina viene suggerita come terapia di prima scelta. Il suo indice di tollerabilità, infatti, favorisce una maggiore *compliance* per trattamenti a lungo termine che dimostrerebbero ridurre il rischio di ricadute. Come noto, il modello di adottare una terapia a lungo termine per il GAD costituisce per alcuni Paesi un'indicazione già riconosciuta dalla FDA nei riguardi della paroxetina e della venlafaxina¹²⁰.

L'orientamento delle linee guida internazionali dedicate al GAD oltre a suggerire come prima scelta la terapia con serotoninergici, per il loro migliore indice terapeutico rispetto ad altri antidepressivi, propongono di associare una terapia cognitiva comportamentale soprattutto nei casi di comorbidità con depressione. In un follow-up di 8-14 mesi Durham et al. hanno descritto, infatti, che il 30-40% dei soggetti che hanno

usufruito di una terapia combinata psicologica e farmacologica mantengono un decorso asintomatico¹²¹. Alcune osservazioni di Baldwin descrivono che i tempi e i tassi di interruzione di una terapia antidepressiva variano tra i pazienti con disturbi depressivi rispetto a quelli con ansia, ma soprattutto rispetto alla scelta dell'antidepressivo anche se si tratta di molecole che appartengono alla stessa categoria farmacologica¹²². L'efficacia della paroxetina nel GAD non presenta differenze sostanziali quando viene confrontata con gli effetti terapeutici dei triciclici come ad esempio l'imipramina, né tantomeno rispetto a benzodiazepine. Queste ultime, come noto, trovano indicazione nel controllo sintomatico dei disturbi d'ansia, per tempi limitati, al fine di ridurre il rischio di dipendenza. Ballanger sottolinea inoltre come nei disturbi d'ansia una terapia di 2-12 mesi con paroxetina aumenta significativamente la percentuale di soggetti che raggiungono una remissione del disturbo¹²³.

C'è da dire, tuttavia, che se in alcune analisi di revisione¹²⁴ non emergono differenze d'efficacia e di tollerabilità o specificità terapeutica nella risoluzione dei sintomi del disturbo depressivo o dei disturbi d'ansia dopo terapia con SSRI (fluoxetina, sertralina, paroxetina), persistono interessanti differenze farmacodinamiche tra gli antidepressivi di una stessa classe che meriterebbero un approfondimento del loro significato clinico.

Interessante a questo riguardo proporre alcune osservazioni che Carrasco¹²⁵ ha presentato in una ricerca sugli effetti clinici determinati dalla variabilità degli aspetti farmacologici che caratterizzano gli inibitori della serotonina e che sono riassunti nella Figura 4.

Rispetto agli effetti muscarinici la paroxetina sembra produrre una modesta sedazione che potrebbe tornare vantaggiosa per ridurre, nel breve termine, gli stati di insonnia o di attivazione ansiosa che è tipica di alcune forme di depressione. Come descritto infatti nella sezione C della Figura 4 la paroxetina presenta un'affinità di legame per i recettori muscarinici (K_i) tale da farla favorire nella terapia di soggetti con attivazione ansiosa rispetto ad altri SSRI che, come la fluvoxamina o il citalopram, sembrano mantenere minori effetti sedativi. Questa come altre specificità farmacodinamiche potrebbero costituire un criterio per ottimizzare la scelta di un serotoninergico oltre che nei termini di tollerabilità anche sulla base di nuclei d'efficacia che considerano lo squilibrio neurotrasmettitoriale che caratterizza la clinica dei sintomi psicologici o dei disturbi somatici nei disturbi d'ansia e depressivi. Si tratta, tuttavia, di osservazioni che devono essere verificate con un maggiore approfondimento clinico e sperimentale.

L'attenta analisi di Carrasco suggerisce, pertanto, quanto ci sia ancora da valutare sulle potenzialità farmacodinamiche degli antidepressivi rispetto ai nuclei psicopatologici che caratterizzano l'eteroge-

neità del disturbo psichiatrico. È probabile che una valutazione dei disturbi d'ansia e depressivi secondo un approccio dimensionale piuttosto che in termini categoriali, favorisca conoscenze sulle potenzialità e sulla specificità terapeutica degli antidepressivi anche all'interno di una stessa classe. Nell'applicazione di criteri diagnostici categoriali, ispirati al DSM-IV, il disturbo d'ansia o quello depressivo vengono considerati, infatti, secondo organizzazione gerarchica dei

sintomi. Questo approccio diagnostico, inoltre, è una modalità abbastanza lontana dal modello patofisiologico che considera il ruolo neurotrofico dei BDNF e fa riferimento alle potenzialità della neurotrofina sulla normalizzazione delle alterazioni metaboliche-strutturali correlati con la fisiopatologia dei disturbi affettivi. Ci sono infatti ancora molti limiti per poter integrare i dati provenienti dalla ricerca animale con il modello patoplastico-riparativo connesso con il rationale di un

Fig. 4. Differenze farmacologiche tra gli antidepressivi serotoninergici (da Carrasco et al., 2005)¹²⁵. *Pharmacodynamic differences among selective serotonin reuptake inhibitors (from Carrasco et al., 2005)¹²⁵.*

A. Affinità degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) per i sottotipi dei recettori σ (rapporto della costante di inibizione: $K_i \sigma_1/\sigma_2$) (Narita et al. Eur J Pharmacol 1996;307:117-9).

B. Potenza relativa degli antidepressivi per il legame ai recettori del trasportatore della noradrenalina (NA) sulla base dei valori della costante di inibizione (K_i). La potenza dell'antidepressivo sul trasportatore della NA è basata sui valori della IC50: citalopram: 6100; demetilcitalopram*: 740; fluvoxamina: 620; venlafaxina: 620; fluoxetina: 370; sertralina: 160; paroxetina: 81. *metabolita attivo del citalopram (Sanchez et al. Cell Mol Neurobiol 1999;19:467-89).

C. Potenza degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) per il legame ai recettori muscarinici sulla base dei valori della costante di inibizione (K_i) [calcolati sull'affinità (K_i ; nmol/l) per il legame ai recettori muscarinici (fluvoxamina: 31,200; citalopram: 1430; escitalopram: 1242; fluoxetina: 702; sertralina: 427; paroxetina: 72)] (Owens et al. Biol Psychiatry 2001;50:345-50).

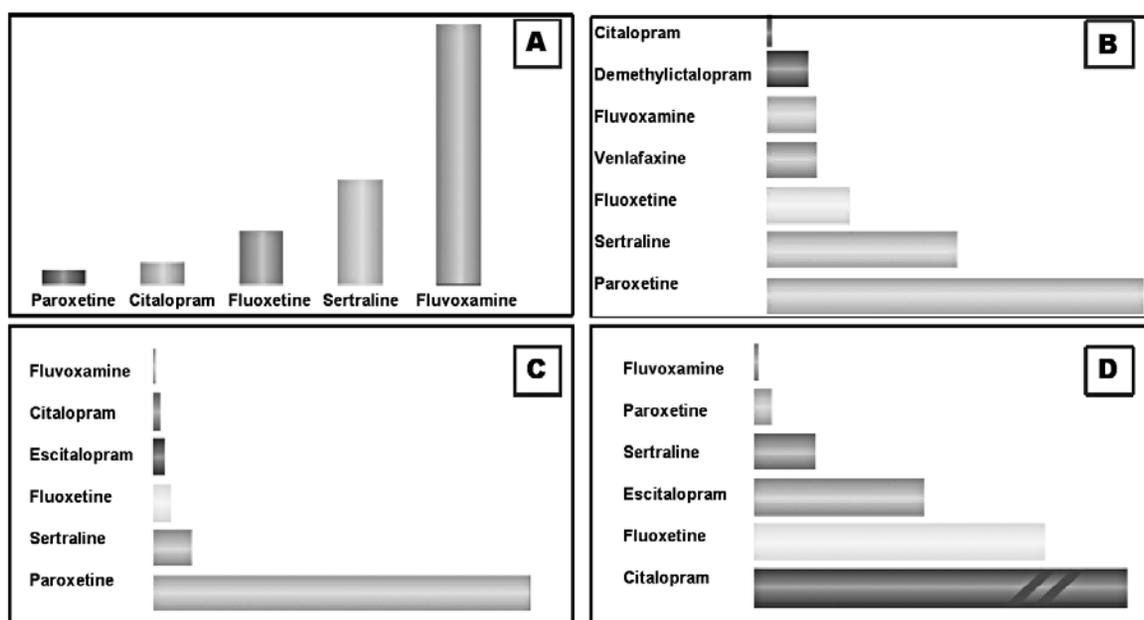
D. Potenza degli antidepressivi sul legame dei recettori H1 in base al valore della costante di inibizione K_i [calcolati sull'affinità (K_i ; nmol/l) per il legame a recettori istaminergici (fluvoxamina: 29,250; paroxetina: 23,740; sertralina: 6528; escitalopram: 1973; fluoxetina: 1548; citalopram: 283)] (Owens et al. Biol Psychiatry 2001;50:345-50).

A. Affinity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for sigma receptor subtypes (inhibition constant ratio $K_i \sigma_1/\sigma_2$) (from Narita et al., Eur J Pharmacol 1996;307:117-9).

B. Relative potency of antidepressants for transporter binding based on K_i values. Potency of antidepressants at transporter based on IC50 values: citalopram: 6100; demethylcitalopram: 740; fluvoxamine: 620; venlafaxine: 620; fluoxetine: 370; sertraline: 160; paroxetine: 81. *Active metabolite of citalopram (Sanchez et al. Cell Mol Neurobiol 1999;19:467-89).

C. Potency of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) binding for muscarinic receptors based on K_i values (based on affinity (K_i ; nmol/l) for binding to muscarinic receptors (fluvoxamine: 31,200; citalopram: 1430; escitalopram: 1242; fluoxetine: 702; sertraline: 427; paroxetine: 72)] (Owens et al. Biol Psychiatry 2001;50:345-50).

D. Potency of antidepressant binding to H1 receptors based on K_i values (based on affinity (K_i ; nmol/l) for binding to histamine receptors (fluvoxamine: 29,250; paroxetine: 23,740; sertraline: 6528; escitalopram: 1973; fluoxetine: 1548; citalopram: 283)] (et al. Biol Psychiatry 2001;50:345-50).



uso di antidepressivi nell'attivazione di fattori neurotrofici per la cura della depressione e dell'ansia.

ANTIDEPRESSIVI: SPECIFICITÀ/ASPECIFICITÀ DELLE PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE E FARMACOCINETICHE. IL FUTURO È APERTO

L'attuale uso nella pratica psichiatrica degli antidepressivi riguarda la terapia della depressione e, per alcuni serotoninergici, taluni disturbi d'ansia come descritto in gran parte delle linee guida.

La teoria del disturbo singolo con fenotipo variabile propone un approccio unitario al problema della gestione clinica dei disturbi d'ansia e depressivi. In questo caso verrebbe considerata un'unica matrice biologica, un solo disturbo con diverse manifestazioni fenotipiche che a secondo dei casi vedrebbe prevalere la forma depressiva su quella ansiosa o viceversa. Tale approccio psicopatologico fa riferimento alla teoria unitaria dell'affettività. La comorbidità e l'aspecifica risposta ad antidepressivi nei disturbi d'ansia e depressivi potrebbero dar ragione di uno stesso fattore eziologico definito "affettività negativa" e il corollario di sintomi associati sia psicologici sia somatici funzionali verrebbero considerati come un epifenomeno.

Più recente è il modello subsindromico che considera la comorbidità di sintomi d'ansia e depressivi anche con un'intensità inferiore alla soglia comunemente richiesta dai criteri diagnostici dei principali sistemi nosografici (DSM-IV e ICD10). In questo caso i disturbi misti di ansia e depressione inquadrati secondo il DSM nella categoria "non altrimenti specificati" (NAS), frequenti in *primary care*, spesso sono misdiagnosticati e purtroppo il loro decorso spesso ha una prognosi negativa per la mancanza di terapia per alcuni periodi.

Le iniziali proposte di una visione dualistica tra ansia e depressione attualmente sono state in parte tralasciate e sostituite dall'osservazione che su un piano puramente clinico la terapia con antidepressivi risulta efficace anche nelle crisi di panico, nei disturbi d'ansia generalizzata, nell'ansia sociale e fobie specifiche oltre che negli stati depressivi. Secondo un approccio psicopatologico dimensionale c'è da chiedersi se un disturbo d'ansia primario e la depressione maggiore non presentino realmente una matrice biologica comune e se sia più opportuno considerare i due disturbi psichiatrici lungo un *continuum* psicopatologico strutturato secondo più nuclei di sofferenza psicologica. Le dimensioni che partecipano alla struttura di un disturbo affettivo troverebbero, secondo i casi, una maggiore espressione della componente depressiva ed assumerebbero le caratteristiche cliniche dei quadri anedonici o disforici, in altri casi, sui sentimenti di tristezza e sui vissuti di colpa prevarrebbe un'attivazione organica aspecifica con somatizzazioni o con aspetti anancastici. Ciò che acquista sempre più chiarezza è comunque il dato che se non riconosciuti e curati i quadri clinici di ansia e depressione anche

di lieve entità, in cronico, possono divenire un grave fattore di rischio per malattie più importanti.

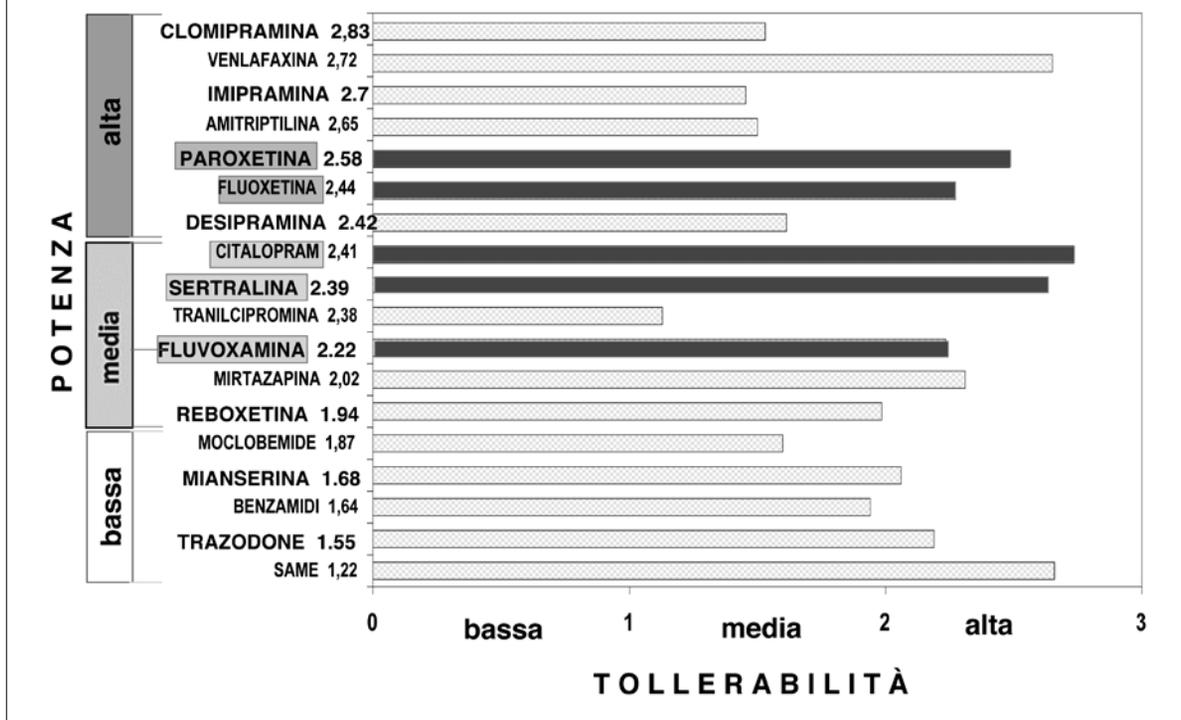
È ben nota la differente attività clinica di farmaci che, sebbene vengano definiti sotto la comune categoria di antidepressivi, presentano una diversificata azione clinica. Sulla base del profilo farmacologico e, pertanto, delle diverse proprietà cliniche, gli antidepressivi vengono distinti in termini generali in molecole con effetti prevalentemente attivanti e in molecole con effetti prevalentemente sedativi.

In una interessante ricerca di qualche anno fa è stato analizzato il profilo farmacodinamico degli antidepressivi di prima e di seconda generazione (TCA, SSRI, SNRI, antidepressivi specifici serotoninergici e noradrenergici [NaSSA], inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina [NARI]) sulla base della loro specifica affinità recettoriale e alla luce delle loro proprietà attivanti o sedative nei disturbi d'ansia e depressivi¹²⁶. I risultati di questa revisione non hanno permesso di stabilire alcune criteri per valutare gli effetti psicomotori dei farmaci. Gran parte degli antidepressivi hanno dimostrato significative differenze dal placebo che inaspettatamente ha dimostrato capacità attivanti. Non sono state descritte associazioni dirette tra capacità dei farmaci di inibire un particolare trasportatore o di indurre modificazioni della funzione di un particolare recettore monoaminergico ed insorgenza di effetti attivanti o sedativi. Il blocco istaminico H1 ha costituito la pietra miliare per predire l'induzione di effetti sedativi ed il sintomo sonnolenza veniva utilizzato per spiegare la gran parte dell'attività sedativa di un antidepressivo. Come già ricordato da Carrasco la scelta di una terapia antidepressiva non può tralasciare di analizzare le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche che emergono anche all'interno di una stessa classe di farmaci. Una parte delle considerazioni proposte nella revisione di Carrasco sembrano trovare corrispondenza inoltre con i risultati di un'indagine conoscitiva su un campione di psichiatri italiani a proposito della loro esperienza clinica sulle proprietà terapeutiche degli antidepressivi.

I risultati di questa *survey* che ha interessato una popolazione di 750 psichiatri italiani ha permesso di elaborare un gradiente sulle proprietà attivanti o sedative degli antidepressivi che in termini molto generali non si discosta molto dalle proprietà farmacodinamiche che derivano dagli studi *in vivo* e *in vitro* di ciascun antidepressivo¹²⁷.

Tra gli antidepressivi tricyclici la clorimipramina, l'amitriptilina, l'imipramina, presentano un'alta potenza terapeutica ed una media tollerabilità. Tra gli SSRI la paroxetina mantiene, secondo il parere degli psichiatri intervistati, il maggiore indice terapeutico e viene seguita dalla fluoxetina. Interessanti sono inoltre le potenzialità terapeutiche della venlafaxina che tuttavia al tempo della ricerca era ancora l'unico rappresentante degli SNRI (Fig. 5).

Fig. 5. Indice terapeutico degli antidepressivi secondo l'esperienza clinica di 750 psichiatri italiani. Risultati di una indagine nazionale (da Brugnoli et al.)¹²⁷. *Therapeutic index of antidepressants based on the clinical experience of Italian psychiatrists. Results from a national survey of 750 psychiatrists (from Brugnoli et al.)¹²⁷.*



La tendenza generale nel campione di psichiatri intervistati è stata quella di utilizzare la paroxetina e gli altri farmaci SSRI nei soggetti con prevalenza di sintomi definiti "atipici" (come ad esempio l'iperfagia, l'ipersonnia ecc.) le benzamidi e la mirtazapina venivano considerate, inoltre, una scelta accessoria.

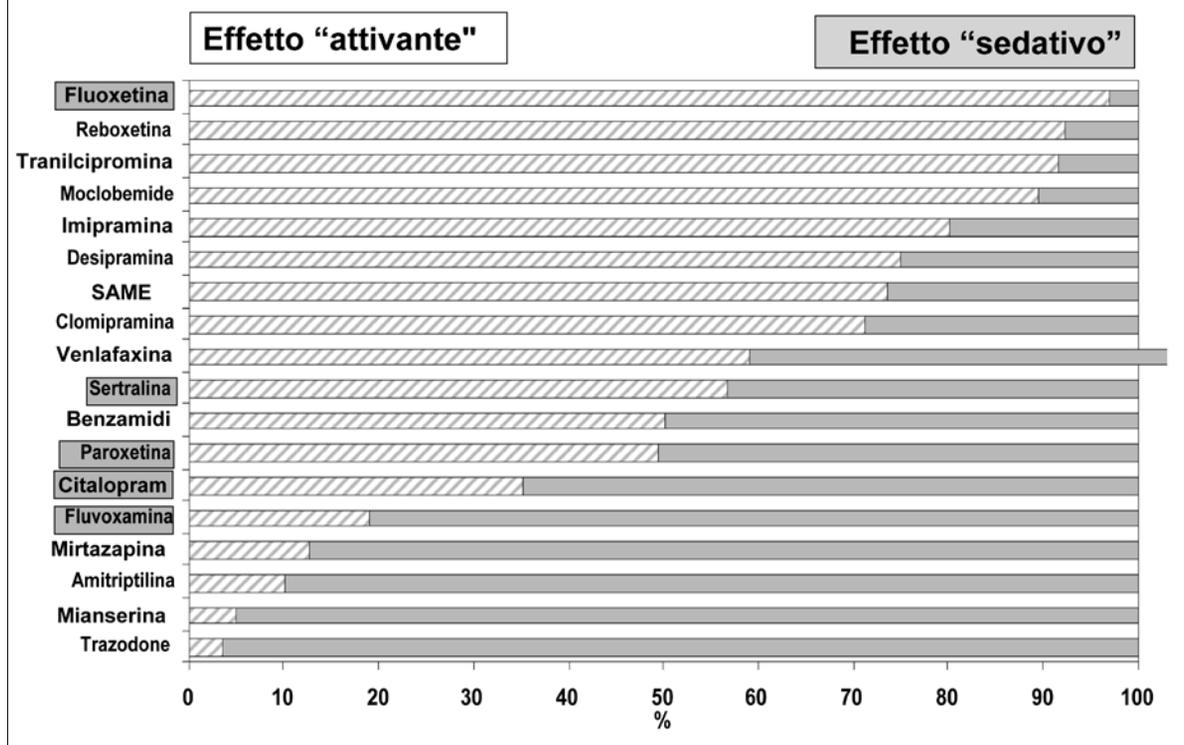
L'antidepressivo di scelta nella depressione ansiosa risultava ancora la paroxetina e con, una frequenza minore, la mirtazapina (Fig. 6). Secondo i risultati di questa *survey* nei casi con prevalente componente ansiosa e agitazione la scelta terapeutica era significativamente a favore di un antidepressivo SSRI mentre i farmaci noradrenergici venivano più utilizzati nei quadri melanconici e nelle personalità premorboscive evitanti e passive.

La modesta attività sedativa anticolinergica che contraddistingue la paroxetina rispetto agli altri SSRI, pur mantenendo effetti molto limitati rispetto ai TCA, renderebbe ragione della tendenza del clinico a considerare gli effetti positivi sul controllo a breve termine dell'insonnia e dell'ansia o rispetto all'azione attivante di altri SSRI. Un'analisi che aderisce a questi criteri potrebbe essere alla base del rationale clinico che porta a favorire l'uso di un SSRI come la paroxetina nei soggetti in cui prevale ad esempio la componente ansiosa piuttosto che la dimensione apatica, astenica¹²⁸.

L'esperienza clinica su cui lo psichiatra costruisce delle proprie *mindlines* nella scelta di un antidepressivo dimostra, in realtà, una sorta di corrispondenza con aspetti legati a una biologia neurotrasmettitoriale che attualmente emerge con più chiarezza in virtù dell'evoluzione di nuove tecniche di approfondimento che, anche *in vivo* (con fMRI, PET, SPECT) oltre che *in vitro*, differenziano più dettagliatamente le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche anche tra farmaci di una stessa classe¹²⁹.

La validità di alcune indagini conoscitive sull'esperienza clinica di scelte terapeutiche svolte sul campo oltre a rafforzare l'importanza della conoscenza psicopatologica del disturbo mentale nell'osservazione della risposta al farmaco, producono un significativo riscontro dei limiti di una standardizzazione diagnostica, ad esempio in termini categoriali. Un approccio dimensionale alla patologia psichiatrica ha dimostrato una maggiore aderenza allo spettro di affinità neurotrasmettitoriale dei farmaci, al contempo favorisce una migliore consapevolezza nella gestione dei disturbi dell'affettività in termini temporali, di inizio, durata e sospensione dell'intervento, ma soprattutto orienta la scelta verso un antidepressivo quanto più sensibile alle specifiche esigenze cliniche di ogni paziente. Un'analisi dimensionale dell'ansia di primo livello porta infatti

Fig. 6. Effetto attivante/sedativo degli antidepressivi secondo l'esperienza clinica di 750 psichiatri italiani. Risultati di una indagine nazionale (da Brugnoli et al.)¹²⁷. *Activating vs. sedative effects of antidepressant drugs based on the clinical experience of Italian psychiatrists. Results from a national survey of 750 psychiatrists (from Brugnoli et al.)¹²⁷.*



a considerare un disturbo d'ansia generalizzata, come la risultante di più dimensioni che Pancheri distingue nell'area psicopatologica del timore-paura, dell'attivazione-organica aspecifica, dell'iterattività para-anancastica e della disforia bipolare. Le quattro dimensioni possono esprimersi su un piano clinico con una diversa prevalenza e con un peso relativo che varia per ogni singolo caso contraddistinguendone la specificità.

Differente è la biologia neurotrasmettitoriale che sottende un quadro d'ansia primaria quando il nucleo psicopatologico è costituito dalla dimensione paura-timore nella quale possono prevalere comportamenti di evitamento da un quadro con prevalente disforia bipolare. Diversa è la gestione terapeutica di soggetti in cui prevale la dimensione disforia bipolare che tra le sue caratteristiche sintomatiche presenta una rapida variabilità dell'umore, una bassa soglia di tolleranza agli stimoli, un discontrollo dell'aggressività in associazione con un'evidente componente depressiva. Questa dimensione potrebbe dimostrare di rispondere a serotonergici e ad antiepilettici. Nelle forme d'ansia in cui prevale una dimensione definita come iterattività para-anancastica caratterizzata da pensieri ossessionanti e ossessivi o da una variabile reattività comportamentale, gli SSRI sembrano dimostrare una maggiore valenza di specificità terapeutica. L'ansia

strutturata su una dimensione di attivazione aspecifica con irrequietezza motoria afinalistica trova talvolta associazione con una condizione di organicità cerebrale, in questo caso potrebbe essere opportuno un intervento con antiepilettici, mentre BDZ e alcuni antidepressivi potrebbero presentare scarsi effetti o, talvolta, conseguenze negative.

Conclusioni

È in aumento l'esigenza di chiarire le basi dei meccanismi d'azione attraverso cui i farmaci SSRI, SNRI, TCA ecc. risolvono disturbi psichiatrici. Le evidenti differenze fenomenologiche di disturbi che insorgono in continuità o in comorbidità, come nel caso dell'ansia e della depressione, evidenziano i limiti di una ricerca che utilizza criteri diagnostici categoriali per definire l'efficacia di un farmaco, ma non permettono di evidenziare la specificità terapeutica e non favoriscono un'analisi della pertinenza dei profili farmacodinamici degli antidepressivi in considerazione del substrato psicopatologico che caratterizza il disturbo affettivo di ciascun paziente.

La presenza di alterazioni funzionali che riguardano più aree cerebrali sembra rafforzare l'ipotesi di come

una probabile disconnessione di circuiti cerebrali (cortic limbici) che sottendono alcune attività cognitive e processano gli stati emotivi nella loro continuità psicopatologica possano costituire l'elemento chiave nella comprensione anatomo-funzionale di un disturbo dell'affettività e di una eventuale terapia con farmaci che favoriscono processi neurotrofici.

Dalla ricerca sull'animale emerge che la terapia cronica, prolungata, rispetto a quella acuta consente agli antidepressivi di promuovere la liberazione di fattori neurotrofici come il BDNF in aree cerebrali specificamente interessate nella patofisiologia della depressione e dell'ansia e anche nella regolazione di attività cognitive connesse con i processi mnesici e con l'apprendimento sia nel cervello in evoluzione sia in quello adulto.

Quando si considerano le potenzialità neurotrofiche degli antidepressivi persiste uno sbilanciamento della letteratura verso gli studi sugli animali, inoltre l'evidenza clinica sulle concentrazioni plasmatiche del BDNF nei soggetti con disturbo depressivo supera quella riferita a soggetti con disturbi d'ansia.

Anche se il BDNF costituisce un parametro indiretto dell'attività neurotrofica, la sua concentrazione plasmatica mantiene un interessante significato clinico per futuri approfondimenti relativi al ruolo di una terapia antidepressiva, protratta nel tempo, rispetto al rischio di ricadute del disturbo affettivo o rispetto alle potenzialità di un eventuale fattore di controllo nell'evoluzione prognostica dei disturbi depressivi e d'ansia verso patologie più invalidanti come ad esempio la demenza, ma anche sembrerebbe rispetto al suicidio.

La paroxetina come altri SSRI presenta un'efficacia clinica nella terapia dei disturbi d'ansia e della depressione e potenzia l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di BDNF in più aree cerebrali. Rispetto

ad altri SSRI sembra dimostrare un'importante attività sul sistema della noradrenalina simile a quella di antidepressivi triciclici come ad esempio l'imipramina, pur mantenendo le caratteristiche di sicurezza e tollerabilità tipiche di un SSRI. Quest'ultimo aspetto trova un ampio riscontro nelle differenze della gestione clinica dei disturbi dell'affettività come emerso dal giudizio clinico di alcuni psichiatri che riconoscono alla paroxetina un alto indice terapeutico e caratteristiche sedative che sembrano favorire il controllo dell'attivazione ansiosa. Allo stato attuale non è possibile stabilire dei criteri di specificità terapeutica tra i diversi antidepressivi nella cura dell'ansia e della depressione né rispetto alla sintesi di BDNF per la mancanza di ricerche che trattano in modo più specifico quest'argomento sull'uomo.

La ricerca clinica su questo argomento probabilmente trarrà un importante incentivo e suggerimenti dalle future variazioni previste dal DSM-V a proposito della classificazione dei disturbi d'ansia e dell'umore. Come anticipato da alcuni ricercatori che partecipano al *board* scientifico della prossima edizione del DSM-V, nell'evoluzione della classificazione dei disturbi d'ansia è probabile un inserimento del GAD all'interno dei disturbi dell'umore e la ridefinizione dei restanti disturbi dello spettro d'ansia all'interno di una categoria definita disturbi del circuito dell'ansia e della paura¹³⁰. Ciò costituisce probabilmente un'interessante indicazione su come talvolta il criterio *ex adiuvantibus* costituito dai risvolti clinici di un trattamento farmacologico, può rappresentare un'importante traccia per comprendere se alcune caratteristiche farmaco-dinamiche degli antidepressivi rispondono in termini più specifici alle esigenze biologico-anatomo-funzionali del disturbo d'ansia e/o depressivo presentato da ciascun paziente.

Bibliografia

- 1 Merikangas KR, Zhang H, Avenevoli S, Acharyya S, Neuwander M, Angst J; Zurich Cohort Study. *Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:993-1000.
- 2 Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, et al. *Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years*. Arch Gen Psychiatry 2007;64:651-60.
- 3 Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen H-U. *Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys*. Am J Psychiatry 1999;156:1915-23.
- 4 Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. *Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey*. Br J Psychiatry Suppl 1996;30:17-30.
- 5 Breslau N, Schultz L, Peterson E. *Sex differences in depression: a role for pre-existing anxiety*. Psychiatry Res 1995;58:1-12.
- 6 Kessler RC, Brandenburg N, Lane M, Roy-Byrne P, Stang PD, Stein DJ, et al. *Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication*. Psychol Med 2005;35:1073-82.
- 7 Zahn-Waxler C, Klimes-Dougan B, Slattery MJ. *Internalizing problems of childhood and adolescence: prospects, pitfalls, and progress in understanding the development of anxiety and depression*. Dev Psychopathol 2000;12:443-66.
- 8 Hirschfeld RM. *The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care*. Primary care companion. J Clin Psychiatry 2001;3:244-54.
- 9 Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. *Generalized anxiety disorder: A comorbid disease*. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16(Suppl.2):109-18.
- 10 Rush AJ, Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewski SR, Fava

- M, Hollon SD, et al. *Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features*. J Affect Disord 2005;87:43-55.
- 11 Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Carmin CN, Balasubramani GK, Wisniewski SR, et al. *What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension*. Can J Psychiatry 2006;51:823-35.
 - 12 Sáez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. *Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly*. J Affect Disord 2007;101:123-9.
 - 13 Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. *Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment*. Neurology 2007;68:2085-92.
 - 14 Mantella RC, Butters MA, Dew MA, Mulsant BH, Begley AE, Tracey B, et al. *Cognitive impairment in late-life generalized anxiety disorder*. Am J Geriatr Psychiatry 2007;15:673-9.
 - 15 Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al. *Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine*. Psychiatry Res 1999;91:127-39.
 - 16 Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. *Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder*. Biol Psychiatry 2001;50:171-8.
 - 17 Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, et al. *Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial*. Am J Psychiatry 2007;164:778-88.
 - 18 Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:34-41.
 - 19 Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, et al. *Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings*. Arch Gen Psychiatry 2001;58:631-40.
 - 20 Duman RS, Monteggia LM. *A neurotrophic model for stress-related mood disorders*. Biol Psychiatry 2006;59:1116-27.
 - 21 Biggio G, Serra M. *Depressione, plasticità neuronale e antidepressivi a doppia azione*. Current Therapeutics, Pomezia (Roma), giugno 2007.
 - 22 Thoenen H. *Neurotrophins and neuronal plasticity*. Science 1995;270:593-7.
 - 23 Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. *Neuronal plasticity and survival in mood disorder*. Biol Psychiatry 2000;48:732-9.
 - 24 Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. *Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview*. Pharmacol Rev 2006;58:115-34.
 - 25 Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus*. J Neurosci 1996;16:2365-72.
 - 26 Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. *Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression*. Neuropsychopharmacology 1999;21:679-82.
 - 27 Okamoto H, Shino Y, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Shirasawa H, Iyo M. *Dynamic changes in AP-1 transcription factor DNA binding activity in rat brain following administration of antidepressant amitriptyline and brain-derived neurotrophic factor*. Neuropharmacology 2003;45:251-9.
 - 28 Xu H, Steven Richardson J, Li XM. *Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus*. Neuropsychopharmacology 2003;28:53-62.
 - 29 Cassano P, Hidalgo A, Burgos V, Adris S, Argibay P. *Hippocampal upregulation of the cyclooxygenase-2 gene following neonatal clomipramine treatment (a model of depression)*. Pharmacogenomics J 2006;6:381-7.
 - 30 Alfonso J, Pollevick GD, Van Der Hart MG, Flügge G, Fuchs E, Frasch AC. *Identification of genes regulated by chronic psychosocial stress and antidepressant treatment in the hippocampus*. Eur J Neurosci 2004;19:659-66.
 - 31 Legutko B, Szewczyk B, Pomierny-Chamioło L, Nowak G, Pilec A. *Effect of MPEP treatment on brain-derived neurotrophic factor gene expression*. Pharmacol Rep 2006;58:427-30.
 - 32 Khundakar AA, Zetterström TS. *Biphasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment explained by differential transcript regulation*. Brain Res 2006;1106:12-20.
 - 33 Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, Theobald D, Malukovska I, Nef S, et al. *Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors*. Biol Psychiatry 2007;61:187-97.
 - 34 Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, et al. *Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10827-32.
 - 35 Martínez-Turrillas R, Del Río J, Frechilla D. *Sequential changes in BDNF-mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment*. Neuropharmacology 2005;49:1178-88.
 - 36 Dwivedi Y, Rizavi HS, Pandey GN. *Antidepressants reverse corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone*. Neuroscience. 2006;139:1017-29.
 - 37 Vinet J, Carra S, Blom JM, Brunello N, Barden N, Tascetta F. *Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKKalpha and CaMKKbeta mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor*. Neuropharmacology 2004;47:1062-9.
 - 38 Haynes LE, Barber D, Mitchell IJ. *Chronic antidepressant medication attenuates dexamethasone-induced neuronal death and sublethal neuronal damage in the hippocampus and striatum*. Brain Res 2004;1026:157-67.
 - 39 Jacobsen JP, Mørk A. *The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels*. Brain Res 2004;1024:183-92.
 - 40 Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA. *Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain*. Neuropharmacology 2003;45:553-63.

- 41 Coppel AL, Pei Q, Zetterström TS. *Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment*. *Neuropharmacology* 2003;44:903-10.
- 42 Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, Lucki I, Blendy JA. *cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs*. *J Neurosci* 2002;22:3262-8.
- 43 Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments*. *J Neurosci* 1995;15:7539-47.
- 44 Rogóz Z, Skuza G, Legutko B. *Repeated co-treatment with imipramine and amantadine induces hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats*. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:219-34.
- 45 Peng CH, Chiou SH, Chen SJ, Chou YC, Ku HH, Cheng CK, et al. *Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Jun 11.
- 46 Yagasaki Y, Numakawa T, Kumamaru E, Hayashi T, Su TP, Kunugi H. *Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release*. *J Biol Chem* 2006;281:12941-9.
- 47 Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. *Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action*. *Nat Neurosci* 2006;9:519-25.
- 48 Rogóz Z, Legutko B. *Combined treatment with imipramine and metyrapone induces hippocampal and cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats*. *Pharmacol Rep* 2005;57:840-4.
- 49 Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. *Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus*. *J Neurosci* 2005;25:1089-94.
- 50 Itoh T, Tokumura M, Abe K. *Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats*. *Eur J Pharmacol* 2004;498:135-42.
- 51 Butterweck V, Winterhoff H, Herkenham M. *St John's wort, hypericin, and imipramine: a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involved in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats*. *Mol Psychiatry* 2001;6:547-64.
- 52 Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. *Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression*. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:679-82.
- 53 Chen MJ, Russo-Neustadt AA. *Running exercise- and antidepressant-induced increases in growth and survival-associated signaling molecules are IGF-dependent*. *Growth Factors* 2007;1.
- 54 Torregrossa MM, Folk JE, Rice KC, Watson SJ, Woods JH. *Chronic administration of the delta opioid receptor agonist (+)BW373U86 and antidepressants on behavior in the forced swim test and BDNF mRNA expression in rats*. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;183:31-40.
- 55 Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wörtwein G, Madsen TM. *Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain*. *Biol Psychiatry* 2003;54:703-9.
- 56 Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler JP. *Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model*. *Behav Brain Res* 2001;120:87-95.
- 57 Zetterström TS, Pei Q, Madhav TR, Coppel AL, Lewis L, Grahame-Smith DG. *Manipulations of brain 5-HT levels affect gene expression for BDNF in rat brain*. *Neuropharmacology* 1999;38:1063-73.
- 58 Guiard BP, David DJ, Deltheil T, Chenu F, Le Maître E, Renoir T, et al. *Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice exhibit a hippocampal hyperserotonergic phenotype*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;1-14.
- 59 Rantamäki T, Hendolin P, Kankaanpää A, Mijatovic J, Piepponen P, Domenici E, et al. *Pharmacologically Diverse Antidepressants Rapidly Activate Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptor TrkB and Induce Phospholipase-Cgamma Signaling Pathways in Mouse Brain*. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2152-62.
- 60 Russo-Neustadt AA, Alejandre H, Garcia C, Ivy AS, Chen MJ. *Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2189-99.
- 61 Kim do H, Li H, Yoo KY, Lee BH, Hwang IK, Won MH. *Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia*. *Exp Neurol* 2007;204:748-58.
- 62 Calabrese F, Molteni R, Maj PF, Cattaneo A, Gennarelli M, Racagni G, Riva MA. *Chronic Duloxetine Treatment Induces Specific Changes in the Expression of BDNF Transcripts and in the Subcellular Localization of the Neurotrophin Protein*. *Neuropsychopharmacology* 2007, Feb 28.
- 63 Greenwood BN, Strong PV, Foley TE, Thompson RS, Fleshner M. *Learned helplessness is independent of levels of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus*. *Neuroscience* 2007;144:1193-208.
- 64 Engesser-Cesar C, Anderson AJ, Cotman CW. *Wheel running and fluoxetine antidepressant treatment have differential effects in the hippocampus and the spinal cord*. *Neuroscience* 2007;144:1033-44.
- 65 Conti B, Maier R, Barr AM, Morale MC, Lu X, Sanna PP, Bilbe G, Hoyer D, Bartfai T. *Region-specific transcriptional changes following the three antidepressant treatments electroconvulsive therapy, sleep deprivation and fluoxetine*. *Mol Psychiatry* 2007;12:167-89.
- 66 Chang YC, Tzeng SF, Yu L, Huang AM, Lee HT, Huang CC, Ho CJ. *Early-life fluoxetine exposure reduced functional deficits after hypoxic-ischemia brain injury in rat pups*. *Neurobiol Dis* 2006;24:101-13.
- 67 Wyneken U, Sandoval M, Sandoval S, Jorquera F, González I, Vargas F, et al. *Clinically relevant doses of fluoxetine and reboxetine induce changes in the TrkB content of central excitatory synapses*. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2415-23.
- 68 Molteni R, Calabrese F, Bedogni F, Tongiorgi E, Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. *Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:307-17.

- 69 De Foubert G, Carney SL, Robinson CS, Destexhe EJ, Tomlinson R, Hicks CA, et al. *Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment*. *Neuroscience* 2004;128:597-604.
- 70 Altieri M, Marini F, Arban R, Vitulli G, Jansson BO. *Expression analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA isoforms after chronic and acute antidepressant treatment*. *Brain Res* 2004;1000:148-55.
- 71 Daws LC, Munn JL, Valdez MF, Frosto-Burke T, Hensler JG. *Serotonin transporter function, but not expression, is dependent on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): in vivo studies in BDNF-deficient mice*. *J Neurochem* 2007;101:641-51.
- 72 Duman CH, Schlesinger L, Kodama M, Russell DS, Duman RS. *A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment*. *Biol Psychiatry* 2007;61:661-70.
- 73 Rogóz Z, Skuza G, Legutko B. *Repeated treatment with mirtazepine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats*. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:661-71.
- 74 Rantamaki T. *Brain TrkB neurotrophin receptor as a target for antidepressant treatments*. Helsinki: Ylopiistopaino 2006.
- 75 Schloss P, Henn FA. *New insights into the mechanisms of antidepressant therapy*. *Pharmacol Ther* 2004;102:47-60.
- 76 Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. *Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders*. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:104-14.
- 77 Narisawa-Saito M, Iwakura Y, Kawamura M, Araki K, Kozaki S, Takei N, et al. *Brain-derived neurotrophic factor regulates surface expression of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors by enhancing the N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2 interaction in developing neocortical neurons*. *J Biol Chem* 2002;277:40901-10.
- 78 Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. *A role for AMPA receptors in mood disorders*. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1273-88.
- 79 Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. *The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine*. *Am J Psychiatry* 2003;160:64-75.
- 80 Davies J, Lloyd KR, Jones IK, Barnes A, Pilowsky LS. *Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression*. *Am J Psychiatry* 2003;160:374-6.
- 81 Duman RS, Newton SS. *Epigenetic marking and neuronal plasticity*. *Biol Psychiatry* 2007;62:1-3.
- 82 Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-5.
- 83 Dowlathshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression*. *Lancet* 1998;352:1754-5.
- 84 Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients*. *Psychiatry Res* 2002;109:143-8.
- 85 Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, et al. *Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode*. *Neuropsychobiology* 2005;51:234-8.
- 86 Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. *Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants*. *Biol Psychiatry* 2003;54:70-5.
- 87 Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. *Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation*. *Thromb Haemost* 2002;87:728-34.
- 88 Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. *Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:78-85.
- 89 Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. *BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:795-8.
- 90 Costa PT, McCrae RR. *Revised NEO Personality Inventory and NEO Five-Factor Inventory*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources 1992.
- 91 Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J. *Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1034-7.
- 92 Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, et al. *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1256-60.
- 93 Aydemir O, Deveci A, Taneli F. *The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:261-5.
- 94 Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. *Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381-6.
- 95 Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, et al. *The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine*. *J Psychopharmacol* 2007;21:650-6.
- 96 Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, et al. *Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits*. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180:95-9.
- 97 Lam P, Cheng CY, Hong CJ, Tsai SJ. *Association study of a brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism and panic disorder*. *Neuropsychobiology* 2004;49:178-81.
- 98 MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. *Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1387-92.
- 99 Tsai S-J. *Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease?* *Med Hypotheses* 2003;61:110-3.
- 100 Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC. *Hippocampal volume and antidepressant*

- response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:519-25.
- ¹⁰¹ Richelson E. *Pharmacology of anti-depressants - characteristics of the ideal drug*. *Mayo Clin Proc* 1999;69:1069-81.
- ¹⁰² Gilmore ML, Owens MJ, Nemeroff CB. *Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1702-10.
- ¹⁰³ De Vane CL. *Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR*. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl.1):29-41.
- ¹⁰⁴ Brunello N. *Farmaci ad attività proserotoninergica*. *Giorn Ital Psicopat* 2004;10:529-34.
- ¹⁰⁵ Gunasekara NS, Noble S, Benfield P. *Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders*. *Drugs* 1998;55:85-120.
- ¹⁰⁶ Catafau AM, Perez V, Plaza P, Pascual JC, Bullich S, Suarez M, et al. *Serotonin transporter occupancy induced by paroxetine in patients with major depression disorder: a 123I-ADAM SPECT study*. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:145-53.
- ¹⁰⁷ Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. *Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [11C]DASB PET imaging study*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1843-9.
- ¹⁰⁸ Rolan PE. *Plasma protein binding displacement interactions: why are they still regarded as clinically important?* *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:125-8.
- ¹⁰⁹ DeVane CL. *CL Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR*. *Psychopharmacology Bulletin* 2003;37:29-41.
- ¹¹⁰ DeVane CL. *Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Hum Psychopharmacol* 1995;10(Suppl.):185-93.
- ¹¹¹ Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al. *Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease*. *JAMA* 1998;279:287-91.
- ¹¹² Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. *Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder*. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50.
- ¹¹³ Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. *Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selected serotonin reuptake inhibitors*. *Am J Psychiatry* 1996;153:820-2.
- ¹¹⁴ Montgomery SA. *A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression*. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:169-78.
- ¹¹⁵ Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. *Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients*. *Am J Psychiatr* 1998;155:367-72.
- ¹¹⁶ Feighner JP, Cohn JB, Fabre LF Jr, Fieve RR, Mendels J, Shrivastava RK, et al. *A study comparing paroxetine, placebo and imipramine in depressed patients*. *J Affect Disord* 1993;28:71-9.
- ¹¹⁷ Dunner DL, Lipschitz A, Pitts CD, Davies JT. *Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials*. *Clin Ther* 2005;27:1901-11.
- ¹¹⁸ Sheehan DV, Mao G. *Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder*. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl.1):64-75.
- ¹¹⁹ Rickels K, Rynn M, Iyengar M, Duff D. *Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:41-7.
- ¹²⁰ Rouillon F. *Long term therapy of generalized anxiety disorder*. *Eur Psychiatry* 2004;19:96-101.
- ¹²¹ Durham RC, Chambers JA, MacDonald RR, Power KG, Major K. *Does cognitive-behavioural therapy influence the long-term outcome of generalized anxiety disorder? An 8-14 year follow-up of two clinical trials*. *Psychol Med* 2003;33:499-509.
- ¹²² Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. *Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:73-84.
- ¹²³ Ballenger JC. *Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1696-707.
- ¹²⁴ Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. *Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression*. *J Affect Disord* 2000;59:119-26.
- ¹²⁵ Carrasco J L, Sandner C. *Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview*. *Int J Clin Pract* 2005;59:1428-34.
- ¹²⁶ Pancheri P, Bonaccorso S, Maselli P, Kotzalidis GD. *Effetti attivanti vs. effetti inibenti dei farmaci antidepressivi*. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 1999;9.
- ¹²⁷ Brugnoli R, Silvestrini C, Tarsitani L, Pancheri P. *Indagine conoscitiva su un campione di psichiatri italiani. Come, quando e perché una terapia antidepressiva*. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2003;5.
- ¹²⁸ Nowell PD, Reynolds CF, Buysse DJ, Dew MA, Kupfer DJ. *Paroxetine in the treatment of primary insomnia: preliminary clinical and electroencephalogram sleep data*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:89-95.
- ¹²⁹ Gabbay J, le May A. *Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines?" Ethnographic study of knowledge management in primary care*. *BMJ* 2004;329:1013-9.
- ¹³⁰ Faravelli C. *L'evoluzione della classificazione dei disturbi d'ansia*. *Facts News & Views* 2006;2:1-7.