

terapia

DUE LINEE DI TRATTAMENTO

DUE LINEE DI TRATTAMENTO

RIABILITATIVO

FARMACOLOGICO

CONSIDERAZIONI GENERALI SUI TRATTAMENTI

Una lesione cerebrale è associata ad un certo numero di meccanismi patogenetici. La comprensione di questi può portare al miglior percorso di recupero .

E' necessario sostenere e aumentare i meccanismi di recupero spontaneo

Evitare interventi (in particolare farmaci) che possano peggiorare la condizione

NEUROPLASTICITA'

Capacità del sistema nervoso di rispondere ad eventi fisiologici, patologici ed a stimoli ambientali con modificazioni morfologiche e funzionali e comprende diversi processi tra i quali la sinaptogenesi, la formazione di nuove terminazioni assonali e di arborizzazioni dendritiche, e la neurogenesi.

MECCANISMI DI RISPOSTA ALLA LESIONE

CELLULARI

Aumento dell'angiogenesi

Aumento della sinaptogenesi

Incremento delle ramificazioni dendritiche e delle spine dendritiche con aumento dello sprouting neuronale

MOLECOLARI

Aumento dei fattori della crescita (neurotrofine)

BDNF (brain derived neurotrophic factor)

NGF (Nerve Grow Factor)

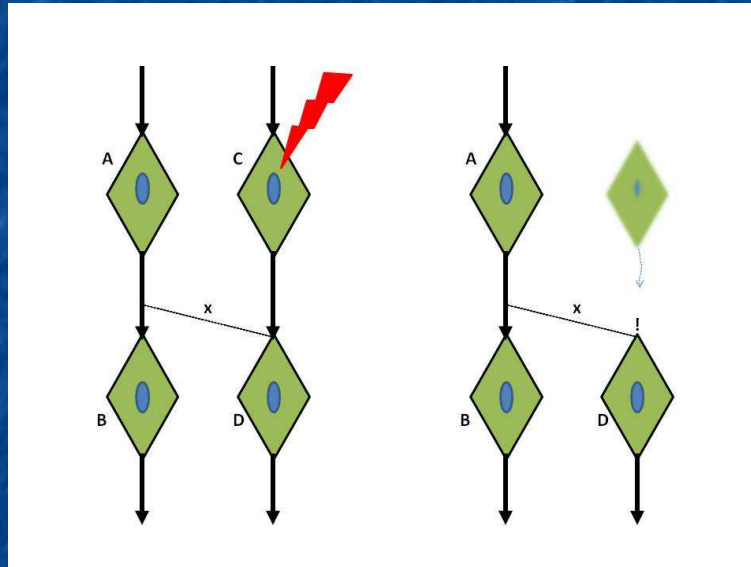
NT3 e NT4/5 (Neurotrophic factor 3 e 4/5)

RECETTORIALI

Downregulation del GABA

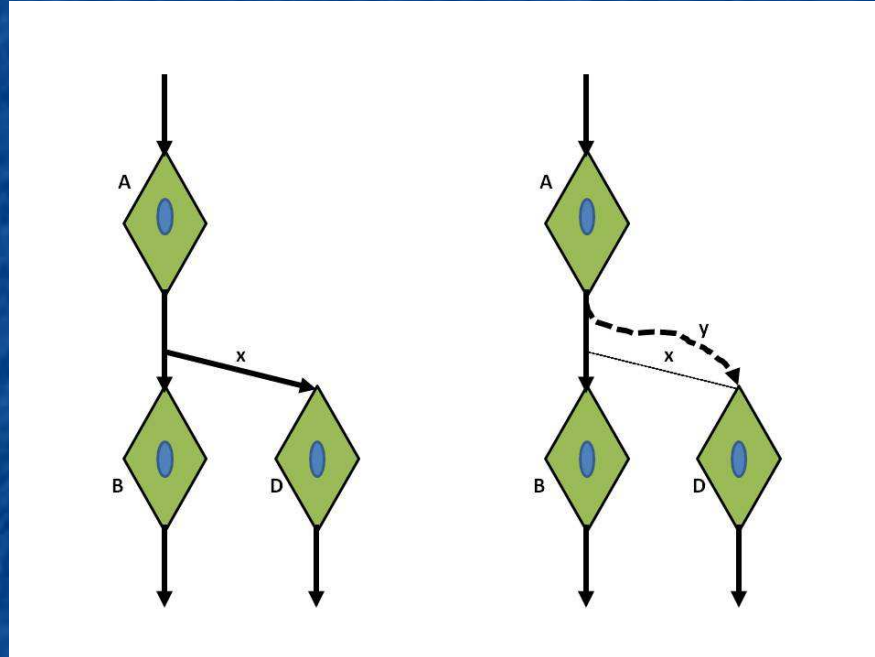
LO SPROUTING

LO SPROUTING



Se una lesione colpisce il neurone "C" (a sinistra del disegno), questi andrà incontro a degenerazione, e con lui il prolungamento assonico che precedentemente occupava il sito sinaptico sul neurone "D" (a destra del disegno)

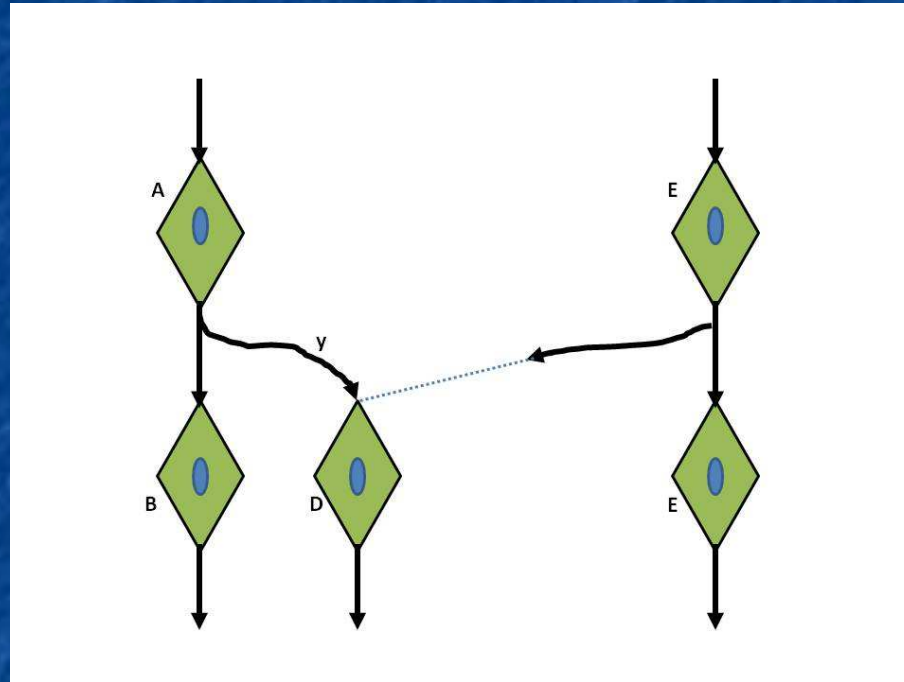
LO SPROUTING



“Smascheramento sinaptico” connessioni precedentemente silenti diventano attive

“Sprouting collaterale” nuove arborizzazioni occupano il sito vacante

LO SPROUTING



Nel periodo post-lesionale si assiste ad una "competizione" per l'occupazione dei siti sinaptici vacanti. È stato fatto osservare come, tale processo possa anche essere alla base di fenomeni plastici maladattivi

LO SPROUTING

Per questo motivo, **alla plasticità neurale non è possibile attribuire un significato finalistico intrinsecamente positivo**: essa piuttosto rappresenta una opportunità, che può essere sfruttata per modificare l'evoluzione per così dire "naturale" di un evento lesivo. La modificabilità biologica del tessuto nervoso costituisce pertanto il presupposto fondamentale per interventi guidati dal Terapista, che persegue lo scopo **di favorire riorganizzazioni migliori di quelle che avrebbero luogo spontaneamente**

Recenti acquisizioni dimostrano che nella fisiopatologia delle grandi sindromi psichiatriche coinvolge alterazioni delle vie di trasduzione intracellulare associate a **ridotta neuroplasticità con conseguente atrofia neuronale** in aree più vulnerabili allo stress (*Coyle e Duman 2003; Gould et al 2004*)

In particolare, è stata osservata una **diminuzione di volume della corteccia prefrontale e dell'ippocampo associata ad una riduzione del numero e della densità dei neuroni e delle cellule gliali**

Negli ultimi anni la ricerca ha rilevato che la somministrazione di psicofarmaci può attivare i meccanismi di neuroplasticità con effetto stabilizzante e neuroprotettivo

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Neurotrofina particolarmente espressa nell'ippocampo e nella corteccia frontale.

Oltre a svolgere un ruolo importante nei processi di apprendimento e memoria, riveste un compito fondamentale nella crescita, differenziazione, mantenimento e sopravvivenza neuronale.

In condizioni quali SCH BP c'è una riduzione
di BDNF nelle aree prima citate

(Hashimoto et al 2004)

Situazioni di stress riducono il BDNF
nell'ippocampo di ratto *(Ueyama et al 1997)*

Diversi fattori tra cui **stimolazione ambientale**, **farmaci** sono in grado di aumentare l'espressione genica dei fattori neurotrofici

Il trattamento cronico con antidepressivi, litio o valproato può aumentare significativamente i livelli di BDNF, sia nell'ippocampo che nella corteccia frontale in modelli sperimentali

(Duman et al., 1997).

Pharmacologic Evolution of Antipsychotics

First-Generation Antipsychotics ¹	Second-Generation Antipsychotics ¹	
Dopamine Antagonists	Dopamine/Serotonin Antagonists	Dopamine Partial Agonist ^{1,2}
<p>D₂ antagonism</p> <p>High receptor affinity</p>	<p>D₂ antagonism</p> <p>Variable receptor affinity</p> <p>5HT_{2A} antagonism</p> <p>High receptor affinity relative to D₂ receptor affinity</p>	<p>High affinity for D₂ receptors</p> <p>Lower intrinsic activity vs dopamine</p> <p>5HT_{1A} partial agonism</p> <p>Low receptor affinity relative to D₂ receptor affinity</p> <p>5HT_{2A} antagonism</p> <p>Moderate receptor affinity relative to D₂ receptor affinity</p>
		<p>1. Miyamoto S et al. <i>Mol Psychiatry</i>. 2005;10:79-104;</p> <p>2. Shapiro DA et al. <i>Neuropsychopharmacology</i>. 2003;28:1400-1411.</p>

Mentre gli antipsicotici tradizionali, come l'alooperidolo, riducono i livelli di BDNF nell'ippocampo di ratto, composti di seconda generazione, fra cui clozapina, olanzapina e quetiapina, li aumentano *(Bai et al., 2003)*.

Un aumento della neurogenesi è stato infatti descritto in alcune regioni dell'ippocampo di ratto in seguito a somministrazione di clozapina, risperidone, olanzapina e quetiapina, ma non di alooperidolo

(Wakade et al., 2002; Kodama et al., 2004; Wang et al., 2004).

Nell'ultimo decennio vari studi sui ratti hanno evidenziato come gli stimoli elettroconvulsivi (ECS) migliorano il trofismo dell'ippocampo



Neuropharmacology
Volume 39, Issue 8, July 2000, Pages 1463–1473




Involvement of hippocampal neuropeptide Y in mediating the chronic actions of lithium, electroconvulsive stimulation and citalopram

Henriette Husum^a, Jens D Mikkelsen^a, Sandra Hogg^b, Aleksander A Mathé^c, Arne Mørk^a  






Brain Research
Volume 1491, 23 January 2013, Pages 88–97



Research Report

Effects of single and repeated electroconvulsive stimulation on hippocampal cell proliferation and spontaneous behaviors in the rat

Kyoko Nakamura^{a, 1} , Masanobu Ito^{a, b, 1} , Yinming Liu^{a, c} , Tatsunori Seki^d , Toshihito Suzuki^a , Heii Arai^a 

LO SPROUTING

- Brain Res. 2001 Mar 2;893(1-2):53-8.

- **Repeated electroconvulsive stimulation, but not antidepressant drugs, induces mossy fibre sprouting in the rat hippocampus.**

- Lamont SR¹, Paulls A, Stewart CA.

- **Author information**

- ¹University of Dundee, Department of Psychiatry, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee DD1 9SY, UK.

- **Abstract**

- Electroconvulsive stimulation (ECS) has been shown recently to induce axonal sprouting of granule cells in the rodent hippocampus. This may relate to the clinical efficacy of electroconvulsive therapy (ECT) in humans. We compared the effects of three different clinically effective antidepressant treatments on mossy fibre sprouting in the rat dentate gyrus using Timm's histochemistry: (1) repeated spaced ECS; (2) daily administration for 4 weeks of the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine (1 mg/kg); and (3) daily administration for 4 weeks of the noradrenaline re-uptake inhibitor desipramine (5 mg/kg). The effect of subconvulsive electrical stimulation was also examined. Repeated ECS-induced sprouting while subconvulsive stimulation (which is ineffective clinically) did not. The two well-established chemical antidepressant therapies were also ineffective, indicating that induction of mossy fibre sprouting is not a common property of effective antidepressant agents. It is possible that the ability to induce sprouting might relate to the superior efficacy of ECT when compared to chemical antidepressants in clinical practice. Alternatively, it may contribute to the transient cognitive impairment that accompanies ECS in humans and other species

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

TRATTAMENTO SDR PSICORGANICHE

Risposta ai farmaci diversa dai pazienti psichiatrici

Valutazione rischi/benefici

Vasta eterogeneità sintomatologica

Trattamento adeguato alla fase del disturbo

TERAPIE FARMACOLOGICHE: LIMITI DELLA RICERCA

- Difficoltà ad ottenere un consenso valido
- Gli studi si occupano delle forme con sintomi positivi
- Non omogeneità dei campioni GCLA
- Fluttuazioni dell'agitazione-aggressività
- Intolleranza del personale coi non trattati (gruppi placebo)
- Sensibilità agli effetti collaterali (spt confusione)

Vari farmaci possono essere efficaci nel modificare il comportamento di pazienti con disfunzione OFC sebbene nessun farmaco sia uniformemente affidabile

Bronstein YL., Cummings JL. Neuropharmacology of frontal- subcortical circuits. In: Lichter DG, Cummings JL, eds. *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. New York, NY: Guilford Press; 2001:401–436



THE COCHRANE LIBRARY

Independent high-quality evidence for health care decision making

La gestione farmacologia per l'agitazione e l'aggressività in persone con lesioni cerebrali acquisite

Cochrane metanalisi 2006

Conclusioni degli autori: Molti farmaci sono stati provati nella gestione del comportamento aggressivo e agitazione in ABI, ma senza prove certe della loro efficacia. È quindi importante scegliere farmaci con pochi effetti collaterali e monitorare il loro effetto. I beta-bloccanti hanno le migliori evidenze di efficacia e meritano più attenzione. Non ci sono stabili evidenze sull'efficacia della carbamazepina e valproato

Rev Neurol. 2000 May 1-15;30(9):850-4.

[Agitation in head injury. I. Definition and treatment with anxiolytic neuroleptics and antiepileptic drugs].

Bascuñana H1, Villarreal I, Alfonso S, Bernabeu M, Terré R.

Abstract

OBJECTIVE:

To carry out a bibliographic review of articles indexed in MEDLINE over the past 20 years concerning the pharmacological treatment of agitation in head injury.

DEVELOPMENT:

Head injury may cause different behaviour changes, of which agitation is the most dramatic. The incidence of agitation after severe head injury varies from 11% to 50% depending on the study involved. This incidence is high enough to warrant specific management. Drug treatment has variable results. When there is imminent danger of harm to the patient himself or to others, or when aggressive behaviour makes medical management difficult, the benzodiazepines have been found useful. Antipsychotic drugs are only indicated in head injury when the agitation causes a clinical emergency, and in such a case the more potent drugs such as haloperidol are best, since they have less sedative effect. They are also effective when the clinical features are similar to those of classical schizophrenia. Antiepileptic drugs have been used successfully for treating agitation-aggressiveness, specially in paroxysmic behaviour disorders. We also consider other treatments used for posttraumatic agitation.

CONCLUSION:

There is no general agreement amongst doctors as to the best treatment for posttraumatic agitation in head injury. However, with regard to certain characteristics of agitation different drugs may be recommended for treatment.

Rev Neurol. 2000 Jun 1-15;30(11):1044-7.

[Agitation in head injury. II. Treatment with antidepressant, sympathomimetic, beta blocker , dopaminergic and other drugs].

Bascuñana H1, Villarreal I, Alfonso S, Terré R, Bernabeu M.

Author information

Abstract

OBJECTIVE:

To review the literature of the past 20 years, using the articles indexed in MEDLINE, on the drug treatment of agitation in traumatic head injury.

DEVELOPMENT:

The treatment of agitation in traumatic head injury should be based on well-designed, randomised, placebo-controlled studies which justify any particular decision regarding drug use. However, care of the agitated traumatic head injury patient is based on the management of other related disorders, on the response of similar patient populations and clinical experience based on empirical observation. **Amongst the drugs available, carbamazepine is the most widely used for post-traumatic agitation, followed by antidepressants and as a third option propranolol.** We discuss other drugs which are used less frequently in post-traumatic agitation.

CONCLUSIONS:

Many drugs are used and there is little agreement on the subject. However, with regard to certain characteristics of the agitation, different pharmacological treatments may be recommended.