



Dopamino-agonisti nei disturbi d'ansia e nel disturbo ossessivo-compulsivo

Donatella Marazziti,

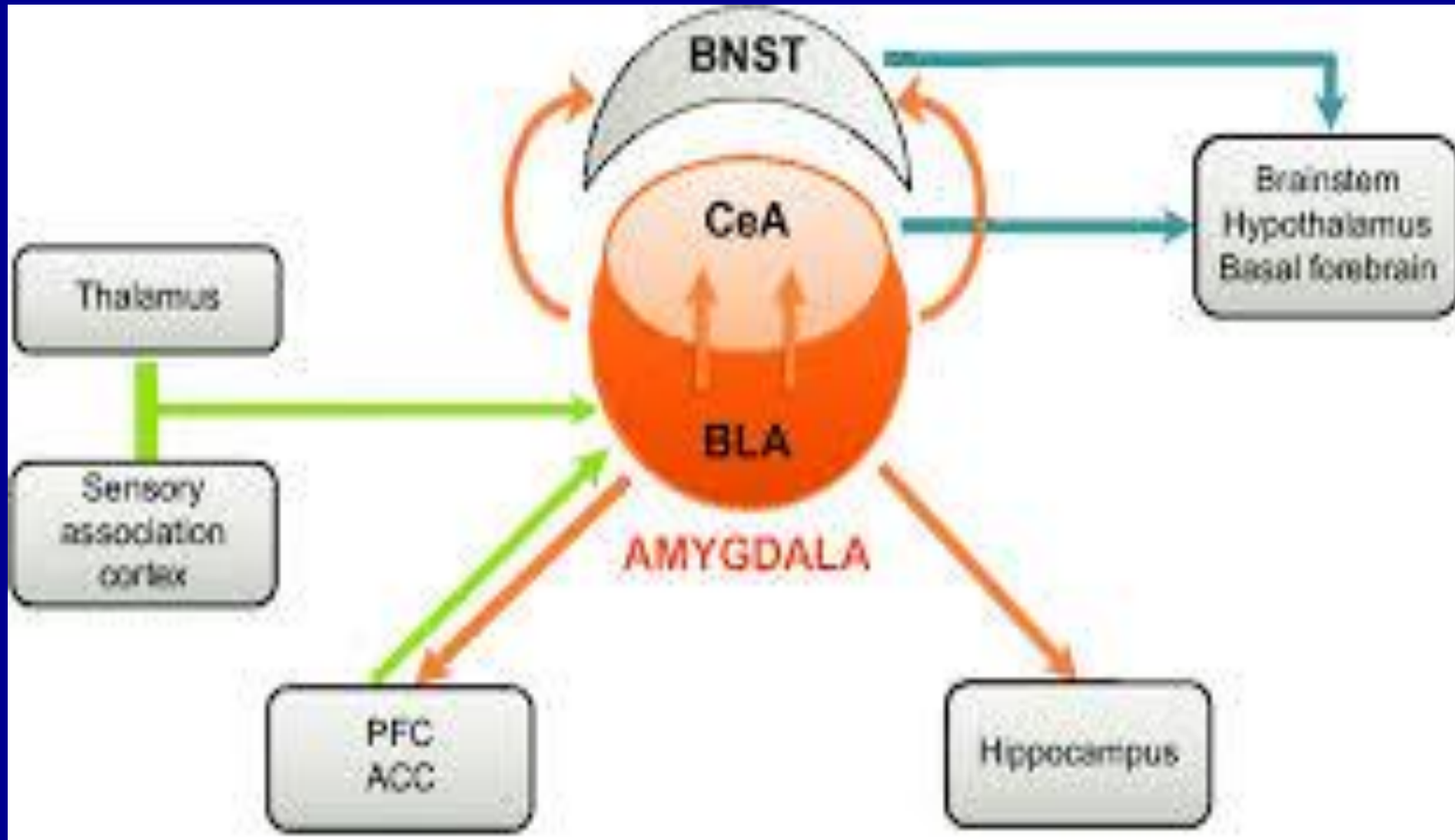
Maria Teresa Avella

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psichiatria,

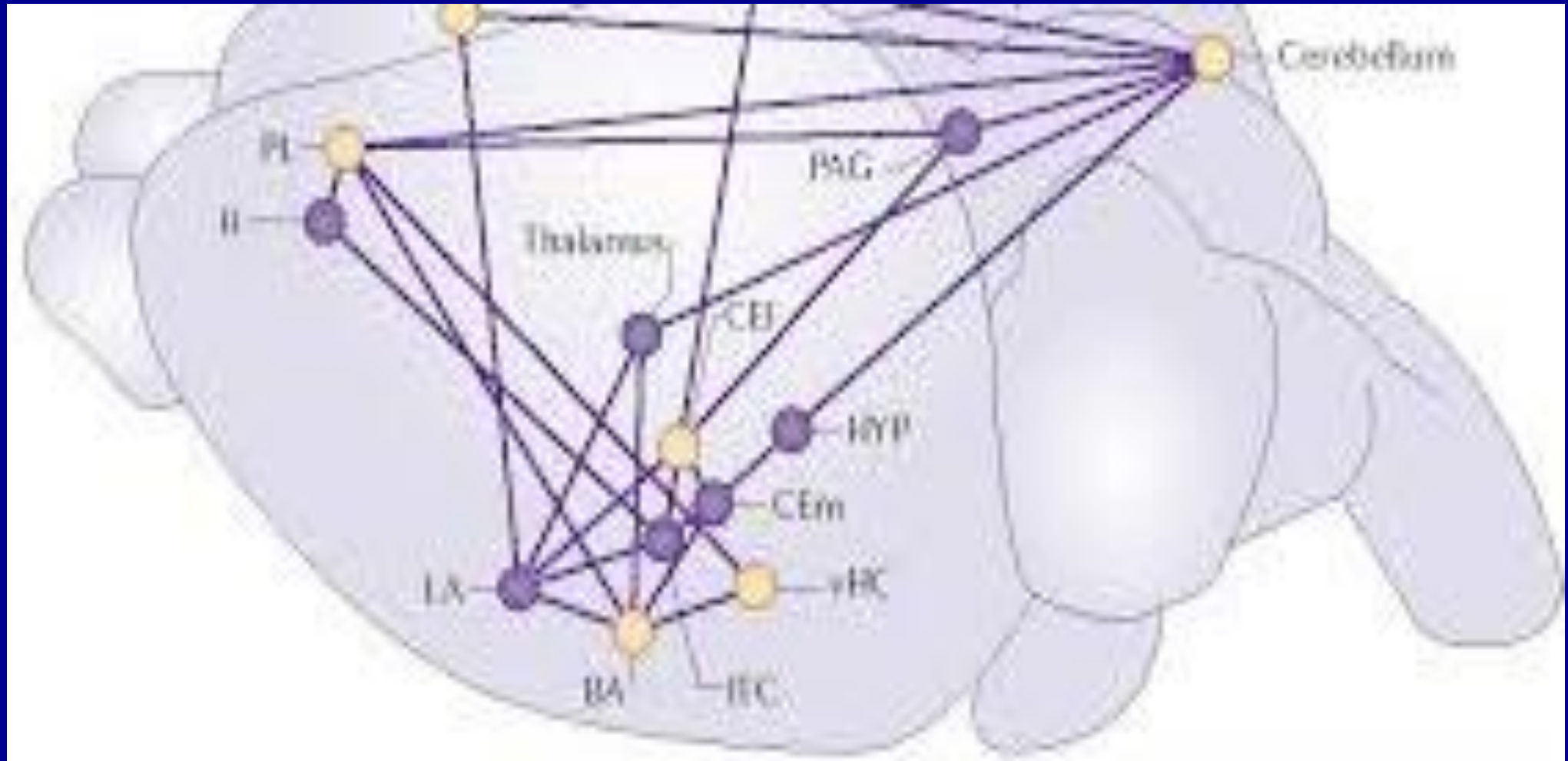
Università di Pisa

BRF Fondazione Onlus, Lucca

Dopamina e ansia: circuiti cerebrali



Dopamina e ansia: circuiti cerebrali



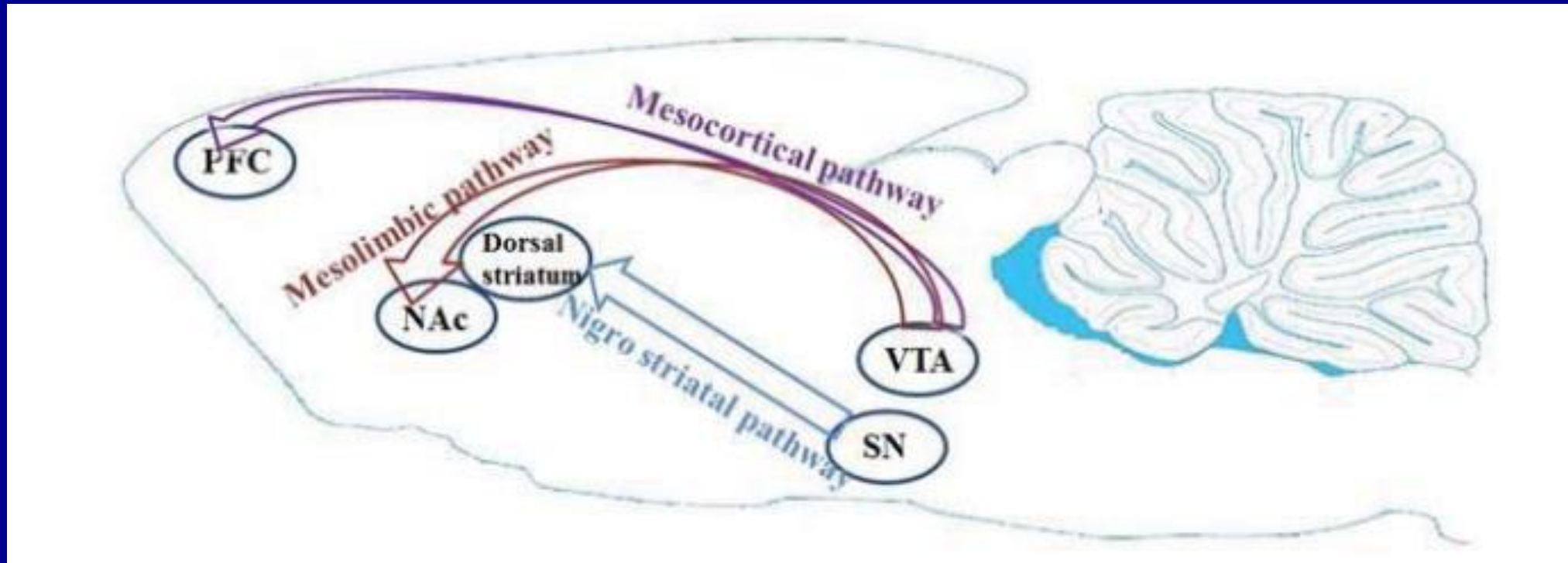
Dopamina e ansia: circuiti cerebrali

- Amigdala
- Ippocampo
- Setto
- Corteccia prefrontale
- Nucleo accumbens
- Grigio periacquaduttale
- Cervelletto

(Zarrindast, 2008, 2011; Peleg-Raibstein, 2005; Rostami, 2006; Ashabi, 2011; Fogaca, 2012)

Dopamina e ansia

Vie dopaminergiche coinvolte nell'ansia



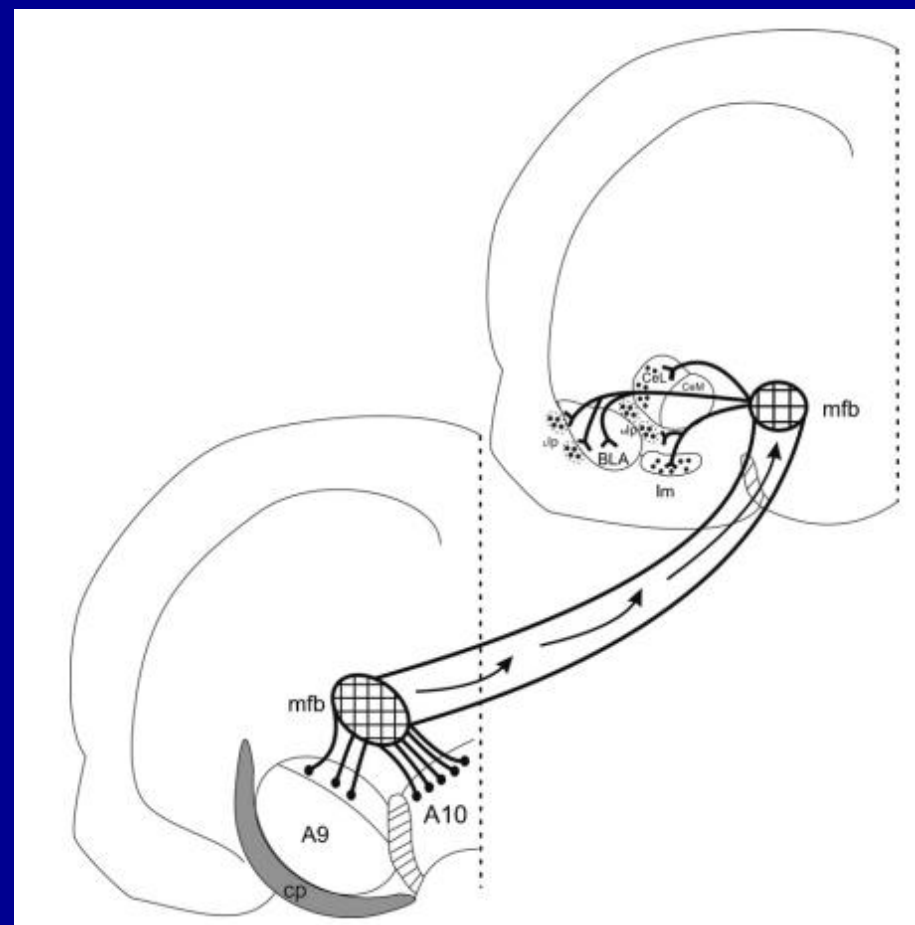
(Nasehi, 2008)

Dopamina e ansia

Innervazione dopaminergica dell'amigdala

Afferenze dopaminergiche all'amigdala

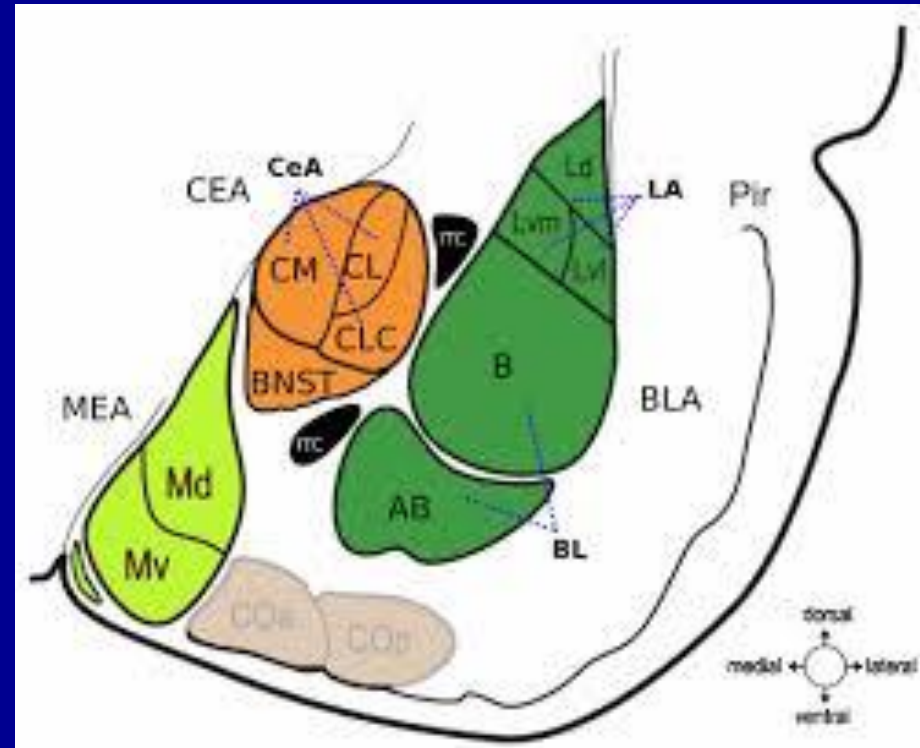
- VTA (area anteriore, mediale, laterale, posterolarale)
- SN (area laterale e mediale)



Dopamina e ansia

Innervazione dopaminergica nell'amigdala

- Area rostrolaterale delle isola intercalata e nei gruppi dorsale, mediale e laterale dell'isola paracapsulare e nel nucleo centrale
- Nuclei basolaterali e basomediale
- Nuclei mediale e laterale



(Fallon and Ciofi, 1992 Asan, 1993, 1997; Freedman and Cassell, 1994; Brinley-Reed and McDonald, 1999; Pinard et al., 2008)

Dopamina e ansia

Il sistema dopaminergico contribuisce all'attivazione dell'amigdala in condizioni stressanti o di pericolo

- **Nei ratti, sia il footshock che lo stress condizionato incrementano il turnover della dopamina nella VTA.**
- **Contemporaneamente aumentano i livelli di dopamina nell'amigdala**

(Abercrombie, 1989; Young, 1998; Inglis, 1999; Yokoyama, 2005; Deutch, 1985)

Dopamina e ansia

Recettori D2: un ruolo controverso

- Effetto ansiolitico dopo infusione bilaterale di antagonisti dei recettori D2 in modelli di ansia condizionata

(Guarraci et al., 2000; Greba et al., 2001)

- Effetto ansiogeno dopo infusione sistemica di raclopride in altri modelli animali

(Timothy, 1999; Reis, 2004)

Dopamina e ansia

Diverse evidenze indicano un ruolo della dopamina nella genesi dei disturbi d'ansia

- **In pazienti con fobia sociale sono stati trovati livelli di acido omovanillico nel fluido cerebrospinale ridotti rispetto ai controlli sani**

(Johnson, 1994)

- **Uno studio di imaging ha evidenziato una minore densità dei siti di reuptake della dopamina nei soggetti con GAD**

(Tiihonen, 1997)

- **Nei soggetti con ansia sociale si è visto un binding recettoriale dei recettori D2 ridotto rispetto a soggetti sani di controllo**

(Schneier, 2000)

Agonisti dopaminergici

Ergot derivati

Bromocriptina

Cabergolina

Pergolide

Non ergotaminici

Talipexolo

Ropinirolo

Pramipexolo

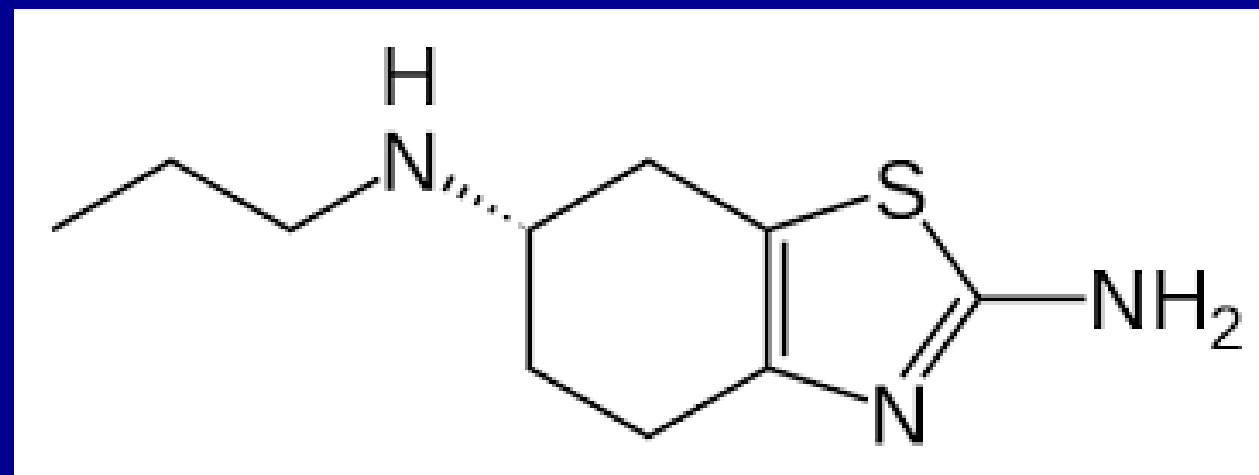
Quinpirolo

Secondo alcuni studi preclinici pramipexolo, quinpirolo e talipexolo avrebbero un effetto ansiolitico

(Bartoszyk, 1998)

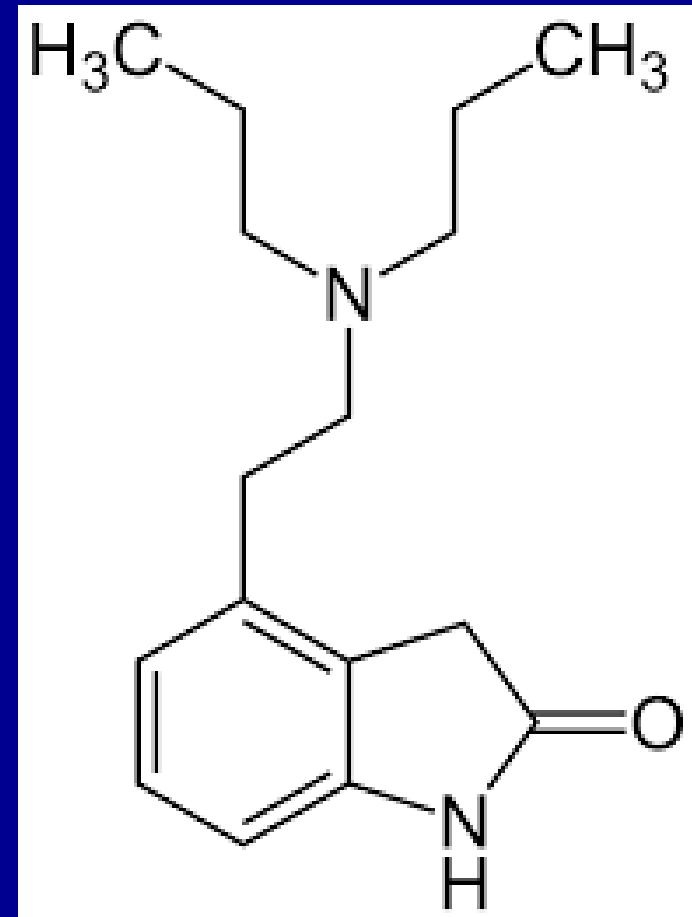
Pramipexolo

- D3 eD4
- Bassa affinità per recettori D2s, D2L, 5-HT1A, 5-HT1B, 5HT1D, α 2A, α 2D, α 2B



Ropinirolo

- Alta affinità recettori D3,D4
- Bassa affinità recettori D2S, D2L, 5-HT1A,5-HT1D, 5HT-2B, H1,α2D, α2B, α2c, α2A bassa affinità



Ropinirolo

Uno studio preclinico su modelli animali ha evidenziato un effetto ansiolitico del ropinirolo.

(Rogers et al. 2000)

Ropinirolo

In un campione di 10 pazienti con diagnosi di depressione resistente ai trattamenti, in terapia con triciclici o SSRI, l'augmentation con ropinirolo (0.25 -1.5 mg, dose media 1.3 mg/die) ha evidenziato una riduzione dei punteggi alla Montgomery–Asberg Depression Rating Scale e dei sintomi ansiosi (MADRS) ($P < 0.02$).

(Cassano et al. 2005)

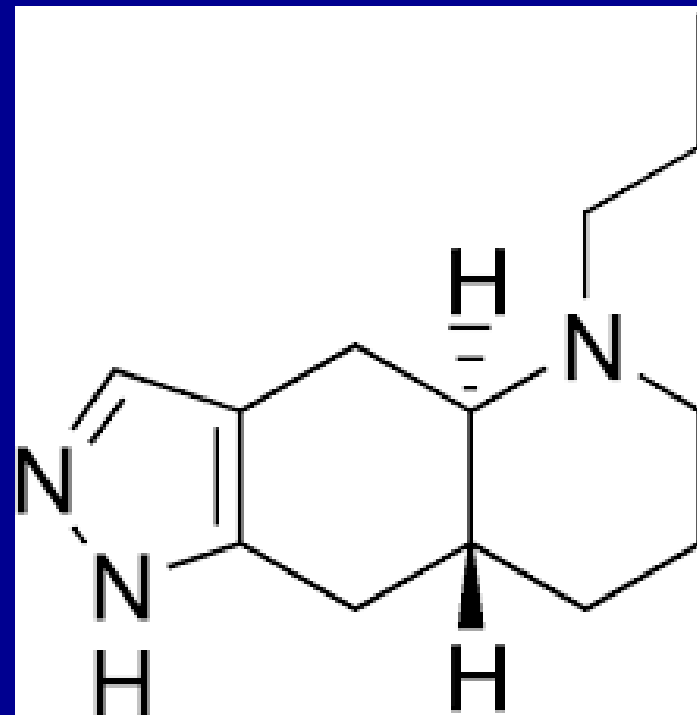
Ropinirolo

Il trattamento a base di ropinirolo (3 mg/die) è stato associato all'insorgenza di attacchi di panico in una paziente di 73 con morbo di Parkinson.

(Alonso-Navarro et al. 2009)

Quinpirolo

- Alta affinità recettori D3,D4
- Bassa affinità recettori 5-HT1A, H1, α 2B,D2S, D2L bassa affinità



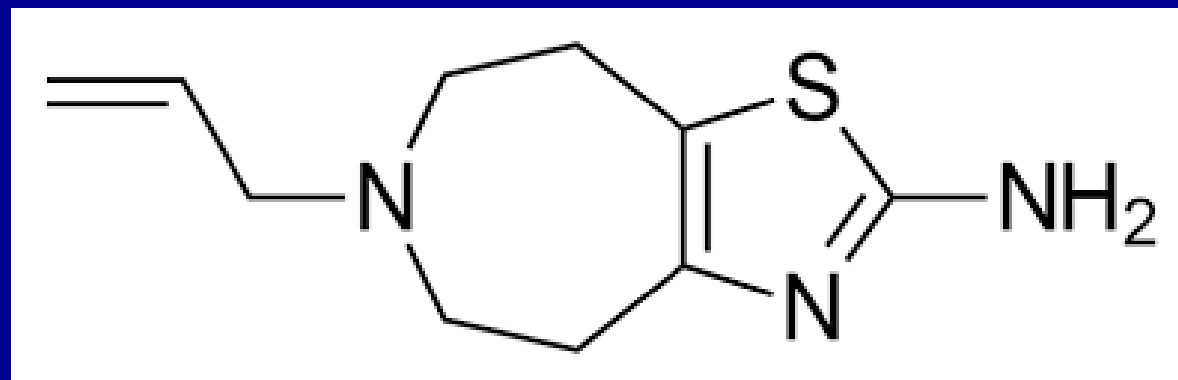
Quinpirolo

Studi preclinici hanno evidenziato un effetto ansiolitico del quinpirolo, in associazione a basse dosi di 17- β -estradiolo nei ratti ovariectomizzati.

(Fedotova, 2013)

Talipexolo

- Alta affinità recettori D3,D4
- Bassa affinità recettori 5-HT1A, α 1B, α 1D, α 2D, α 2A, α 2B, α 2C, D2s, D2L



Pramipexolo

L' augmentation con pramipexolo si è rivelata efficace in pazienti con disturbo di panico e agorafobia resistente ai trattamenti

(Marazziti et al., 2001)

Pramipexolo

L'augmentation con pramipexolo si è rivelata efficace in pazienti con disturbo di panico e agorafobia resistente ai trattamenti.

(Marazziti et al., 2001)

Pramipexolo

Un uomo di 32 con disturbo di panico (trattato con SSRI, imipramina, venlafaxina, valproato, carbamazepina, senza beneficio) ha trovato giovamento con l'inserimento del pramipexolo (1 mg/die) dopo un mese di trattamento e nei sei mesi successivi, manifestando una riduzione della frequenza degli attacchi di panico

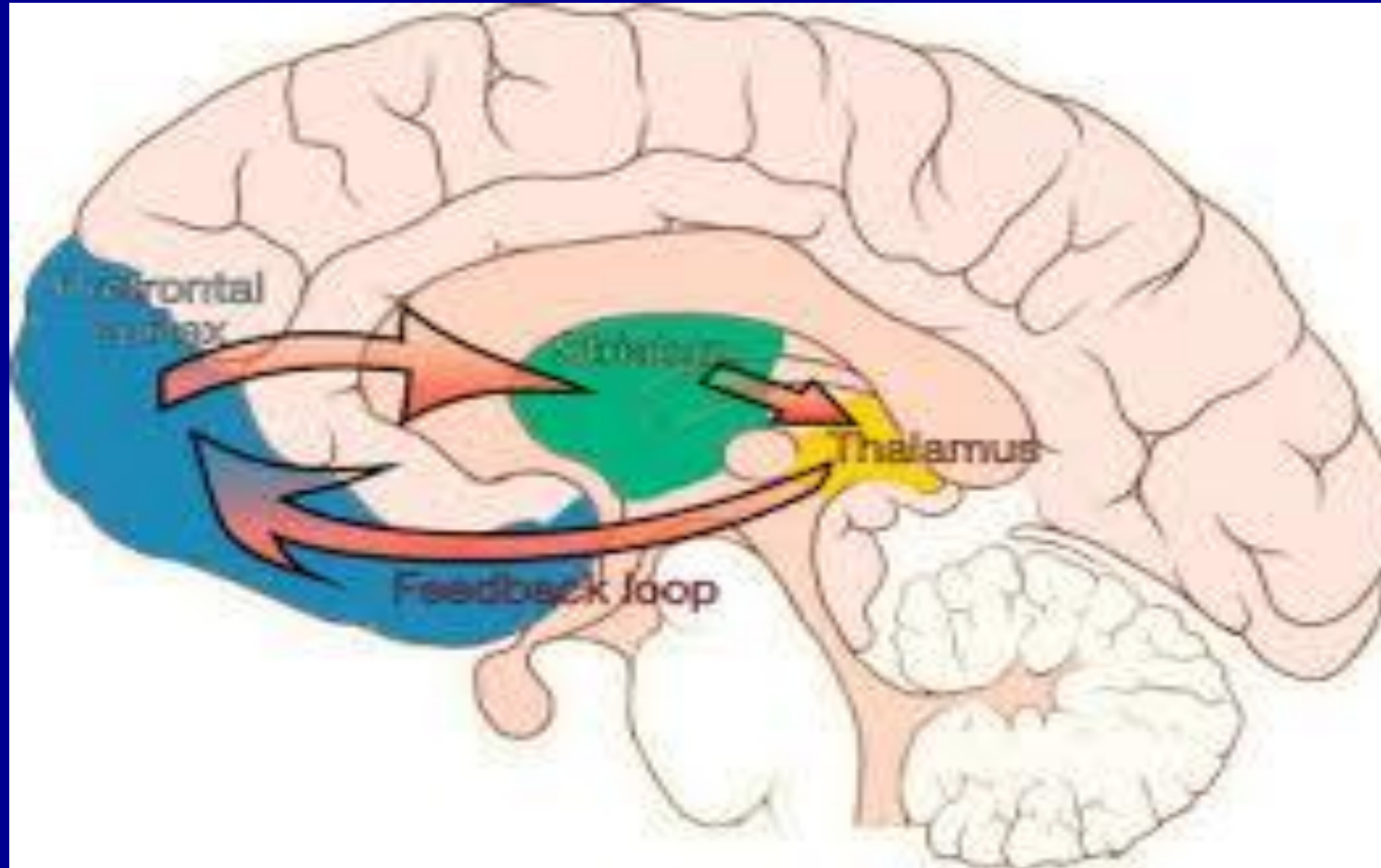
(Marazziti et al., dati non pubblicati)

Pramipexolo

Tuttavia, in una donna di 62 con malattia di Parkinson la somministrazione acuta di pramipexolo (0.18 mg) è stata associata all'insorgenza di attacchi di panico.

(Alonso-Navarro, 2007)

Circuito cerebral del DOC



Dopamina e DOC: un dilemma irrisolto?

Il DOC è comune in patologie caratterizzate da ipoattività dei sistemi dopaminergici, come morbo di Parkinson, malattia di Huntington e ADHD

L'abuso di cocaina e di psicostimolanti può provocare sintomi DOC alla sospensione

Dopamina e DOC: un dilemma irrisolto?

- **Gli SSRI sono i farmaci di prima scelta nel DOC, ma le più comuni terapie di potenziamento prevedono l'uso di bloccanti dopaminergici, come alcuni antipsicotici**
- **Caffeina, metilfenidato e in genere gli psicostimolanti migliorano alcuni sintomi del DOC**
-

(Marazziti et al., 2019; Van Ameringen et al., 2019)

Dopamina e DOC: un dilemma irrisolto?

COME E' POSSIBILE CHE FARMACI CHE BLOCCANO I
RECETTORI D2 e ALTRI CHE POTENZIANO LA
TRASMISSIONE DOPAMINERGICA RISULTINO ENTRAMBI
EFFICACI NEL DOC?

(Marazziti et al., 2019; Van Ameringen et al., 2019)

Dopamina e DOC: un dilemma irrisolto?

I sintomi DOC potrebbero derivare da uno squilibrio delle vie Go/NoGO che proiettano dalla VTA e la substantia nigra allo striato. I farmaci dopaminergici migliorerebbero questo squilibrio potenziando la trasmissione dopaminergica

(Marazziti et al., 2019; Van Ameringen et al., 2019)

Dopamina e DOC: un dilemma irrisolto?

Sebbene qualche autore evidenzi come nelle compulsioni ci sia un'iperattività delle vie dopaminergiche, è ormai evidente che questa è la conseguenza del comportamento e non la causa. Lo striato è reclutato "intenzionalmente" dai pazienti per inibire i tic.

Osservazioni cliniche in studi non controllati supportano l'efficacia di farmaci dopaminergici come bupropione nel DOC

(Marazziti et al., 2019; Van Ameringen et al., 2019)