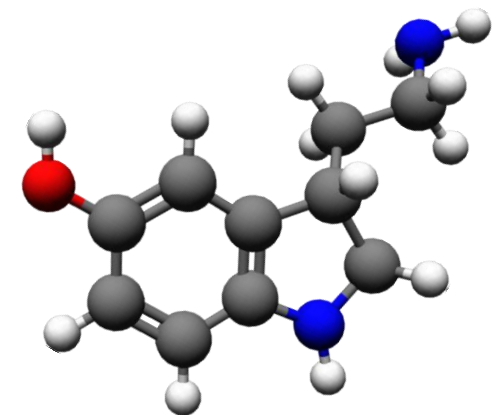


**Ruolo dei sistemi della
serotonina e del
glutammato nel
trattamento della
depressione e dell'ansia**

SEROTONINA

è una **triptamina**, neurotrasmettitore monoaminico, sintetizzato nei **neuroni serotoninergici** nel sistema nervoso centrale, nonché nelle **cellule enterocromaffini nell'apparato Gastrointestinale** e da particolari **cellule dell'epitelio bronchiale** principalmente coinvolta nella **regolazione dell'umore.**

Chimicamente identificabile nella 5-idrossitriptamina.



La sostanza fu isolata a Roma da Vittorio Erspamer nel 1935



Inizialmente considerata un polifenolo; due anni più tardi, in seguito a degli studi

su ghiandole cutanee di *Discoglossus*



e su ghiandole salivari di Polpi



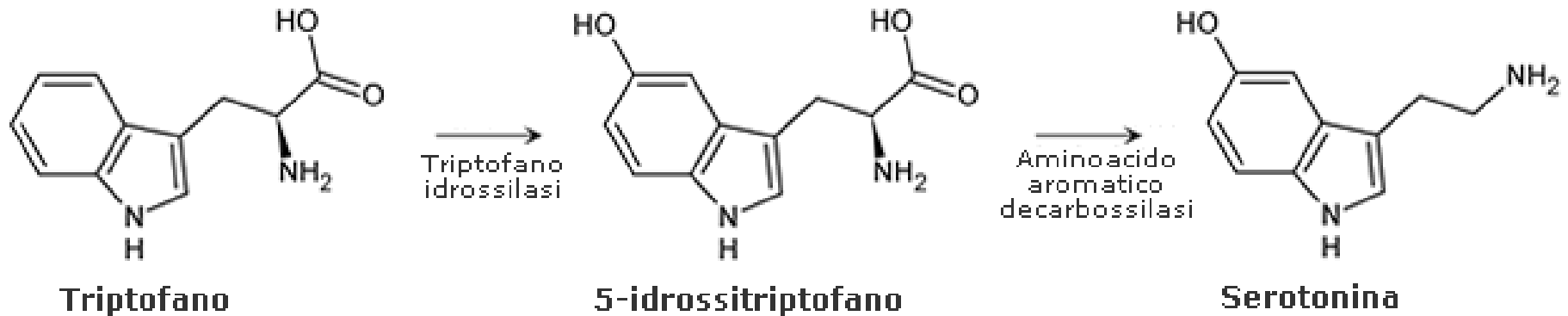
fu rinominata **enteramina**, la quale fu definitivamente rinominata **SEROTONINA** nel 1948.

Distribuzione, biosintesi e degradazione

Le più alte concentrazioni di 5-HT si trovano in **tre diversi siti corporei**:

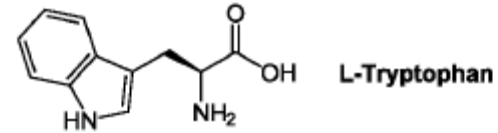
- Nella **PARETE INTESTINALE**. Le *cellule enterocromaffini* contengono **circa il 90% della quantità totale di 5-HT** presente nell'organismo: sono cellule derivate dalla cresta neurale, simili a quelle della midollare del surrene e mescolate alle cellule mucosali, principalmente nello stomaco e nell'intestino tenue.
- Nel **SANGUE**. La 5-HT è presente in elevate concentrazioni nelle *piastrine*, che la accumulano dal plasma attraverso un sistema di trasporto attivo e la rilasciano in seguito all'aggregazione che si verifica nei siti di danno tissutale.
- Nel **SNC**. La 5-HT è un importante trasmettitore del SNC presente in elevate concentrazioni in specifiche aree del *mesencefalo*.

La biosintesi della 5-HT endogena segue una via simile a quella della noradrenalina, con la differenza che l'aminoacido precursore è il triptofano, invece della tirosina.

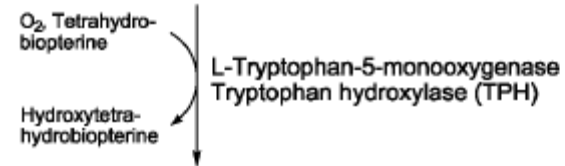


Pathway della via metabolica della serotonina

Il triptofano

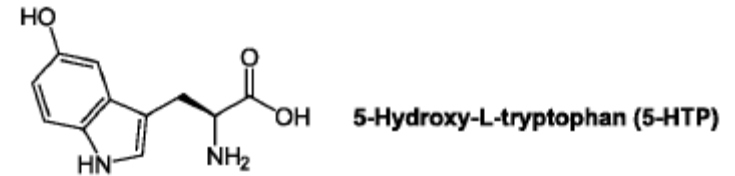


viene convertito



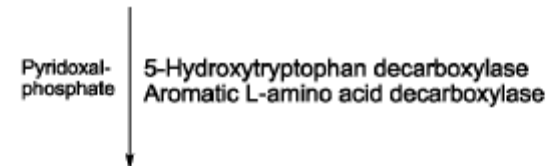
grazie all'azione della **triptofano-idrossilasi** in

5-idrossitriptofano (5-HTP)

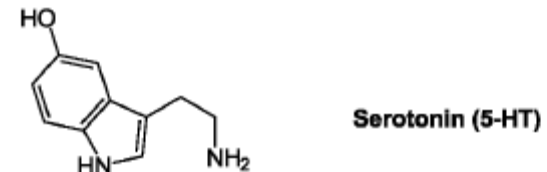


viene decarbossilato

a opera dell'**aminoacidodecarbossilasi**



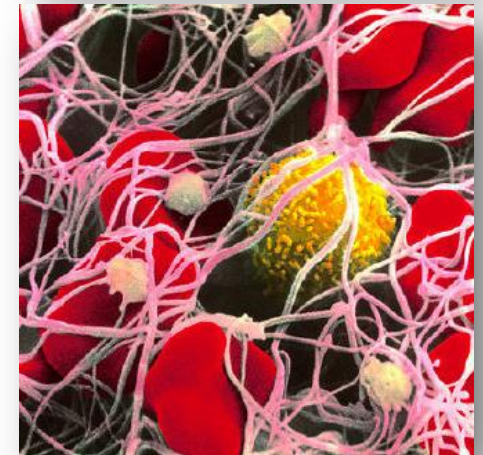
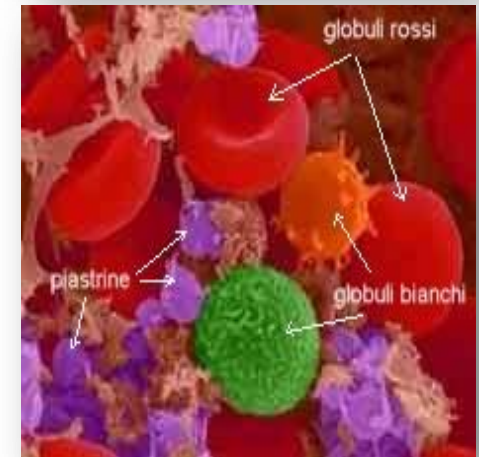
a 5-HT



Le piastrine accumulano la 5-HT

Nel passaggio via circolazione intestinale

dove la concentrazione
locale
è relativamente alta

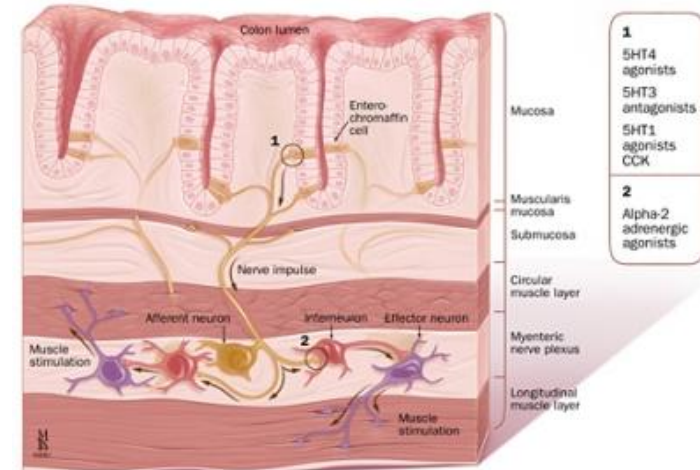


La 5-HT

viene spesso immagazzinata

nei **Neuroni**
e nelle

Cellule Enterochromaffini



come **co-trasmittitore** insieme con vari ormoni di natura peptidica, come la **somatostatina**, la **sostanza P**, e il **polipeptide vasoattivo intestinale**.

La s. subisce, durante il suo catabolismo, **due successive tappe di ossidazione** a opera di una **monoamminoossidasi** e di una **ossidasi specifiche**, che la trasformano prima

IN 5-IDROSSIINDOLACETALDEIDE

e successivamente in

5-IDROSSIINDOLACETATO

il quale rappresenta il principale prodotto di eliminazione urinaria della serotonina.

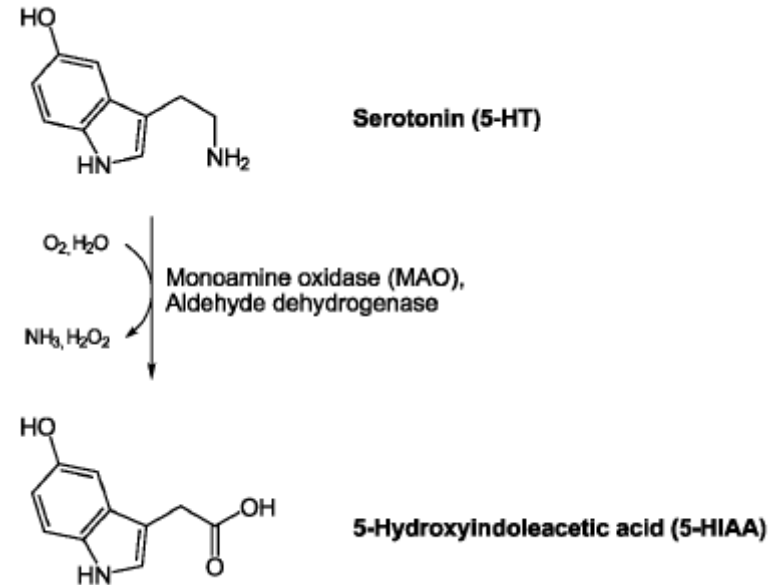
Pathway della via metabolica della serotonina

La degradazione della 5-HT

avviene per deaminazione ossidativa catalizzata dalle
monoamino ossidasi (MAO)
seguita dall'ossidazione ad

ac. 5-idrossiindolacetico (5-HIAA)

e dall'enzima "Solfotrasferasi
che porta alla formazione di
Triptamina-O-solfato.

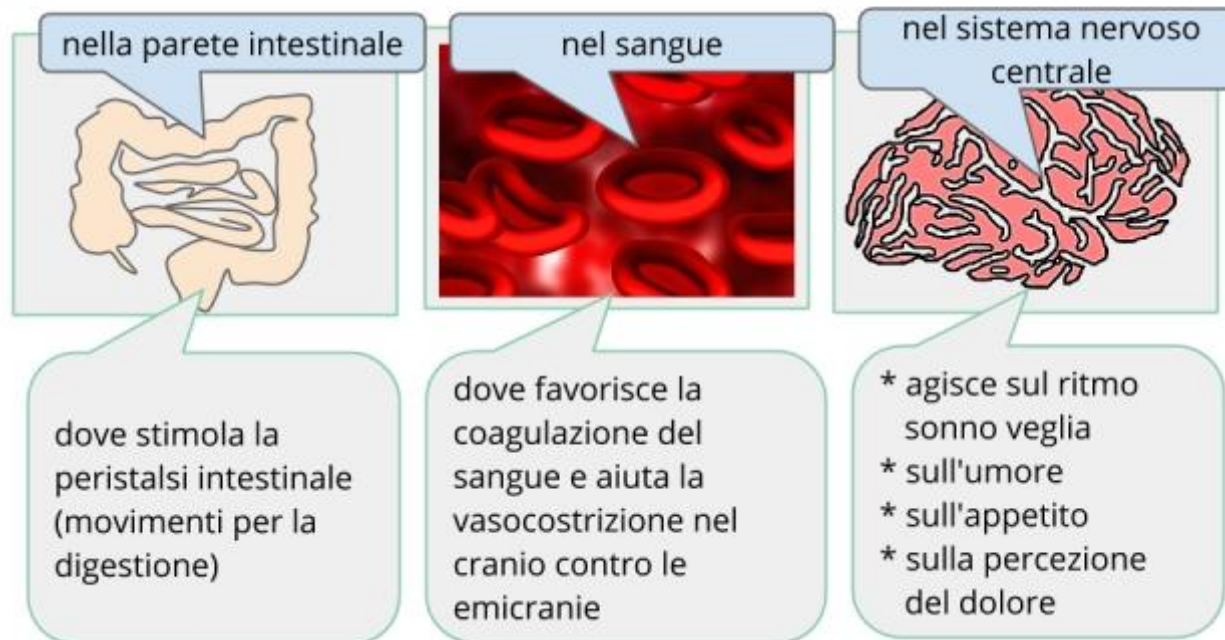


Funzioni

Per la Serotonine si è suggerito un ampio spettro di funzioni, sia nel **SNC** sia nel **SNP**, derivanti dalla sua capacità di agire simultaneamente da **ormone** e da **neurotrasmettitore**

Il ruolo della serotonina nell'organismo:

La serotonina è un neurotrasmettitore presente:



Centralmente SNC

è coinvolta nella patogenesi di:

IPERTENSIONE

EMICRANIA

VOMITO GRAVE

SEVERE FORME DEPRESSIVE

Perifericamente SNP

Attraverso l'attivazione di un complesso sistema di recettori, la s. svolge azione in prevalenza **stimolante** sulla **muscolatura liscia** dei:

**VASI SANGUIGNI
DEL TUBO DIGERENTE
DEI BRONCHI**

In alcuni stati patologici, quali il **tumore delle cellule gialle** (carcinoide), si verifica una **iperproduzione di serotonina**, responsabile di:

BRONCOSPASMO

OLIGURIA

EDEMI

COLICHE DIARROICHE

L'azione della serotonina, come avviene per tutti i neurotrasmettitori, è **modulata** da sostanze quali **noradrenalina, acido γ -amminobutirrico, sostanza P, e da sé stessa**, attraverso gli autorecettori presenti sulla membrana delle terminazioni delle fibre serotoninergiche.

FUNZIONI DELLA SEROTONIA

A) STATO DI VIGILANZA: in condizioni di lieve vigilanza i neuroni serotonergici del nucleo del rafe mostrano una LIEVE e RITMICA attività che declina progressivamente quando l'animale si rilassa e entra nella prima fase del sonno fino a cessare del tutto nella fase REM. Tali neuroni si attivano nuovamente se intervengono stimoli esterni

- 1) **OUTPUT MOTORIO:** Poiché in questa fase c'è ATONIA della > parte dei gruppi muscolari si è ipotizzato che **la 5-HT abbia un ruolo nell'OUTPUT MOTORIO**
- 2) In realtà **l'attività serotonergica AUMENTA durante la MASTICAZIONE RITMICA**
- 3) Però l'esposizione di un gatto a stimoli stressogeni non si accompagna ad aumento dell'attività serotonergica, per cui si ipotizza che **il tipo di attività motoria che attiva i neuroni 5-HT sia di TIPO RIPETITIVO**
- 4) Poiché l'attivazione dei neuroni 5-HT inibisce l'elaborazione delle informazioni afferenti si ipotizza che **il sistema 5-HT integri le funzioni sensoriali e motorie necessarie per un dato comportamento**

ESEMPIO: Facilita gli output motori sopprimendo l'attività di sistemi sensoriali IRRILEVANTI per un dato comportamento

B) MODULAZIONE DELLA FUNZIONE ENDOCRINA

Controllo ipotalamico della secrezione ipofisaria di ACTH, PRL, GH

In realta c'è una **sinapsi diretta tra neuroni 5-HT e neuroni che producono CRH** nel nucleo parvoventricolare dell'ipotalamo

Aumento 5-HT = aumento CRH (ipotalamo) = aumento di ACTH

Aumento di 5-HT (ipofisi) = aumento di ACTH = aumento di cortisolo

Dubbio il ruolo della 5-HT nel regolare i livelli di CRH indotti dallo stress

C) REGOLAZIONE RITMO CICARDIANO

Il nucleo **SOPRACHIASMATICO** dell'ipotalamo genera cicli elettrofisiologici e metabolici che si ripetono ogni 24 ore e che sono **INFLUENZATI** dalla **LUCE**. Tale nucleo riceve afferenze 5-HT dai nuclei del rafe. **La 5-HT agisce come un neurotrasmettitore INIBITORIO che MODULA gli effetti della luce sul RITMO CICARDIANO.**

Gli agonisti della 5-HT: INIBISCONO gli effetti eccitatori della luce sia nel nucleo SCN che sul corpo geicolato laterale

D) ASSUNZIONE DEL CIBO:

Farmaci che direttamente o indirettamente attivano i recettori postsinaptici
RIDUCONO il consumo di cibo

Farmaci che bloccano la trasmissione 5-HT **AUMENTANO** il consumo di CIBO

Come?: Aumento del senso di sazietà, prolungando stato di sazietà

D-FENFLURAMINA che aumenta il rilascio di 5-HT e riduce la ricaptazione



Con effetti anoressizzanti attraverso la riduzione dell'assunzione di cibo

Il sito di azione è verosimilmente il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo

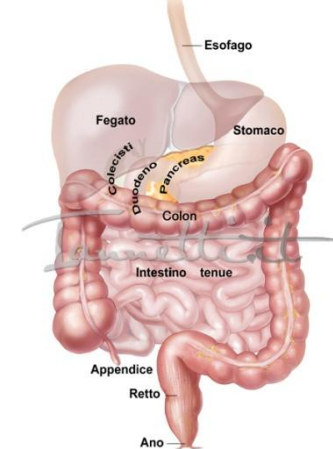
E) PARETE INTESTINALE

Cellule enterocromaffini producono 5-HT, che ha effetti diretti sulla muscolatura liscia, effetto indiretto di tipo eccitatorio sui neuroni enterici

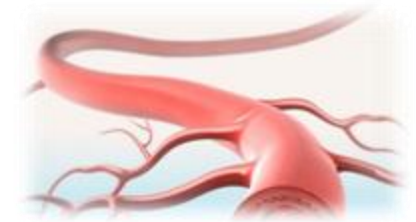
AUMENTO MOTILITA' (riflesso peristaltico)

Effetti farmacologici

Tratto gastrointestinale



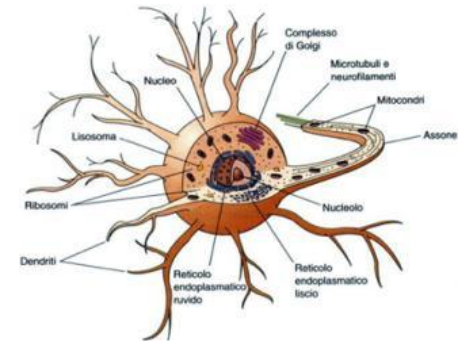
Vasi sanguigni



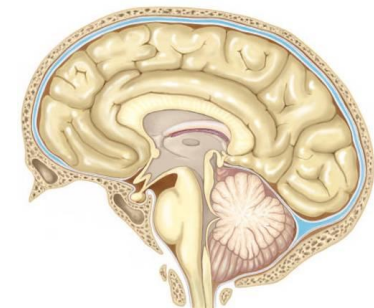
Piastrine



Terminazioni nervose

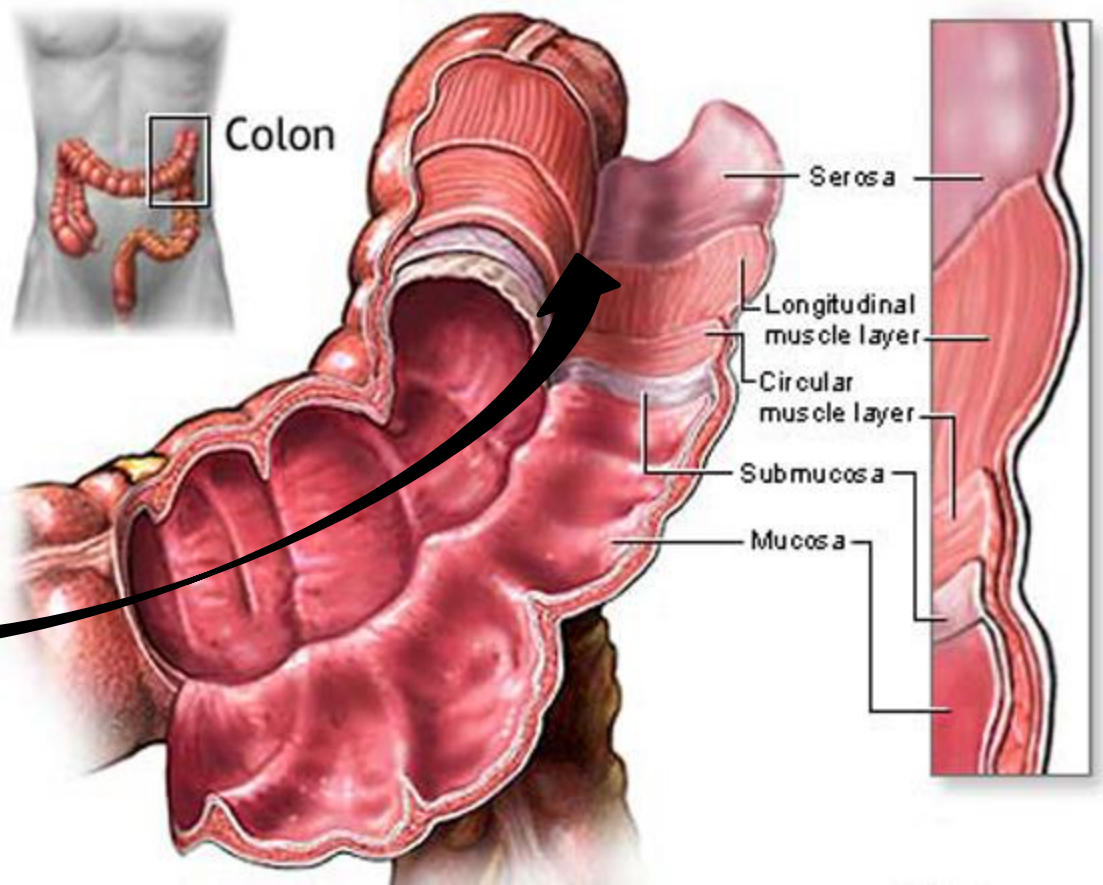
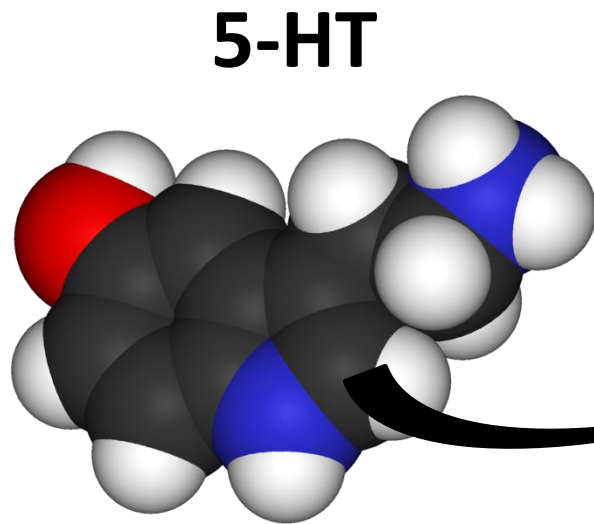


Sistema nervoso centrale



Tratto gastrointestinale

La 5-HT determina aumento della motilità intestinale, in parte per un effetto diretto sulle cellule muscolari lisce e in parte per un effetto indiretto di tipo eccitatorio sui neuroni enterici.



Tratto gastrointestinale

La 5-HT **stimola anche la secrezione di fluidi**

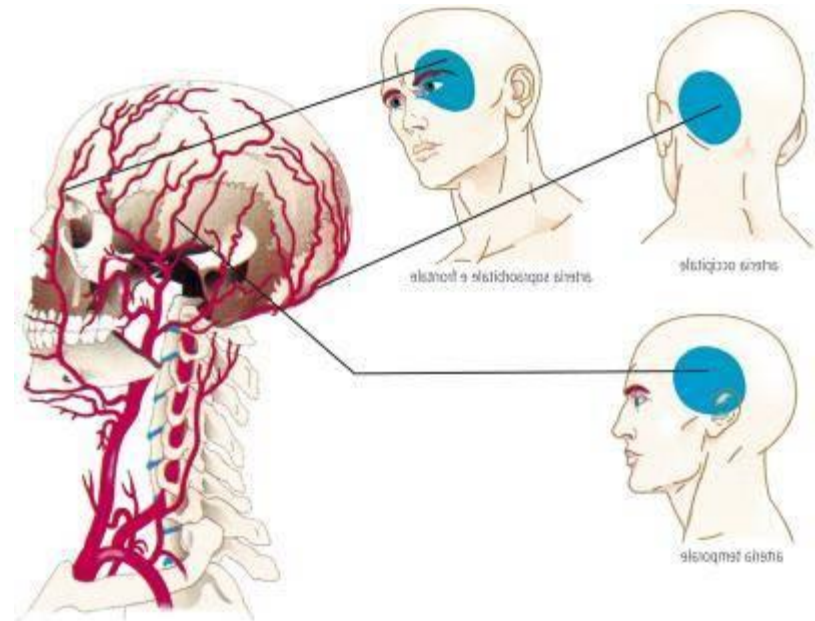
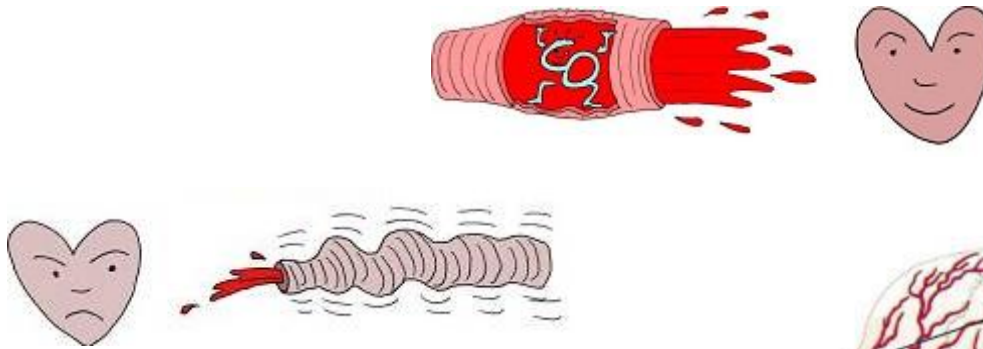
Provoca nausea e vomito mediante la stimolazione del muscolo liscio e dei nervi sensoriali nello stomaco.

Prodotta da parte delle **cellule enterocromaffini**, in risposta allo stimolo meccanico evocato dall'aumento della pressione in un segmento d'intestino, **media**, almeno in parte, **Il riflesso peristaltico**

Le cellule cromaffini rispondono anche alla stimolazione vagale determinando la secrezione di 5-HT

Vasi sanguigni

Azione contratturante sui grandi vasi, sia arterie sia vene.

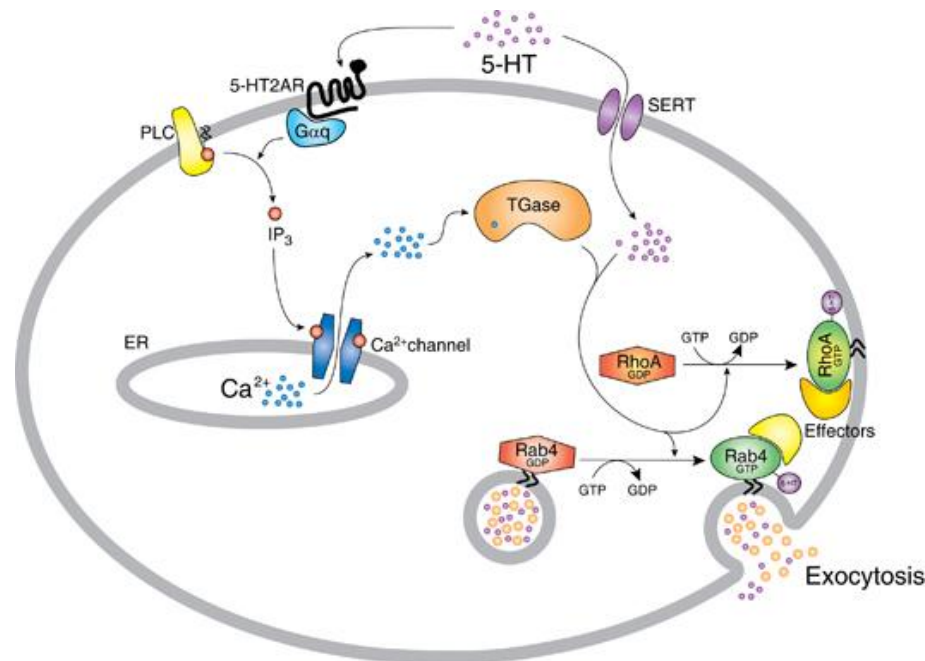


L'attivazione dei recettori dà origine alla **vasocostrizione dei vasi intracranici,**

la cui dilatazione contribuisce all'**emicrania**

Piastrine

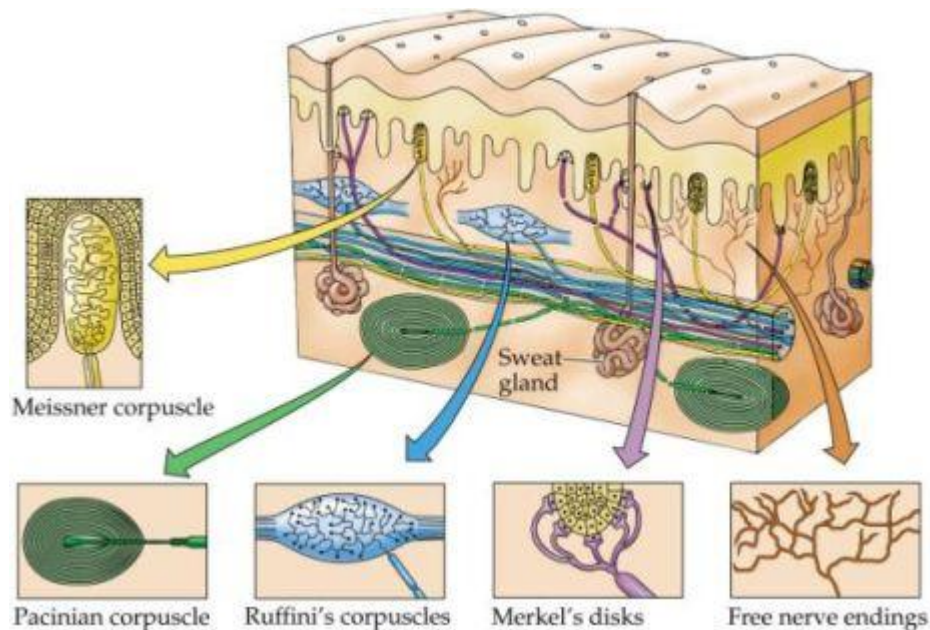
La 5-HT causa aggregazione piastrinica attraverso i recettori, e le piastrine che si raccolgono nei vasi rilasciano altra 5-HT.



Se l'endotelio è intatto, la liberazione di 5-HT dalle piastrine adese causa vasodilatazione, che permette lo scorrimento del flusso sanguigno; se esso è danneggiato, la 5-HT causa costrizione e ostacola ulteriormente il flusso ematico.

Terminazioni nervose

La 5-HT stimola le terminazioni nervose sensoriali nocicettive, principalmente attraverso i recettori 5-HT₃.

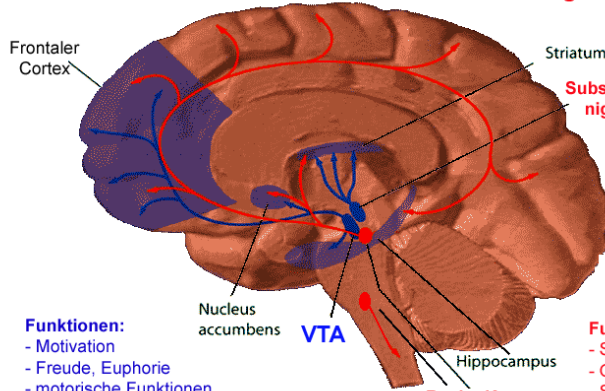


Se iniettata a livello cutaneo provoca dolore

Sistema nervoso centrale

La 5-HT eccita alcuni neuroni e ne inibisce altri

Dopaminerges System



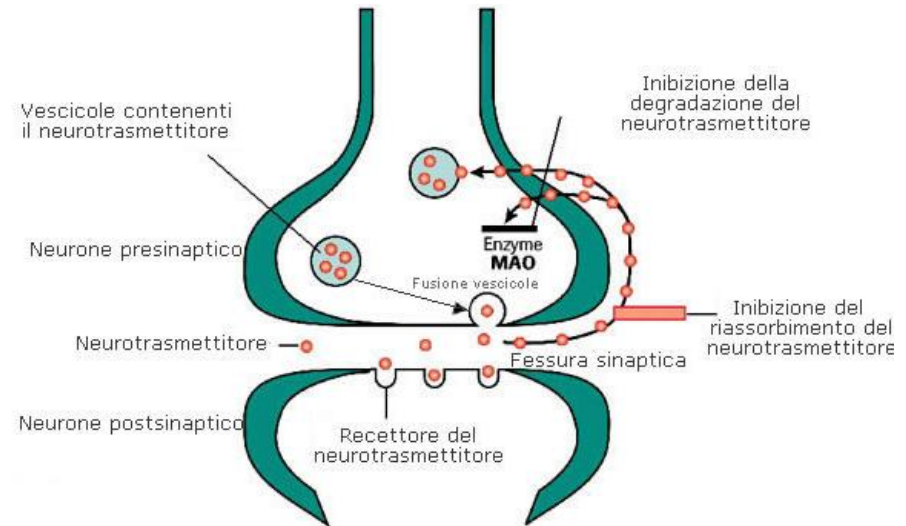
Funktionen:

- Motivation
- Freude, Euphorie
- motorische Funktionen „Fine-Tuning“
- Zwang
- Perseveration

Serotonerges System

Funktionen:

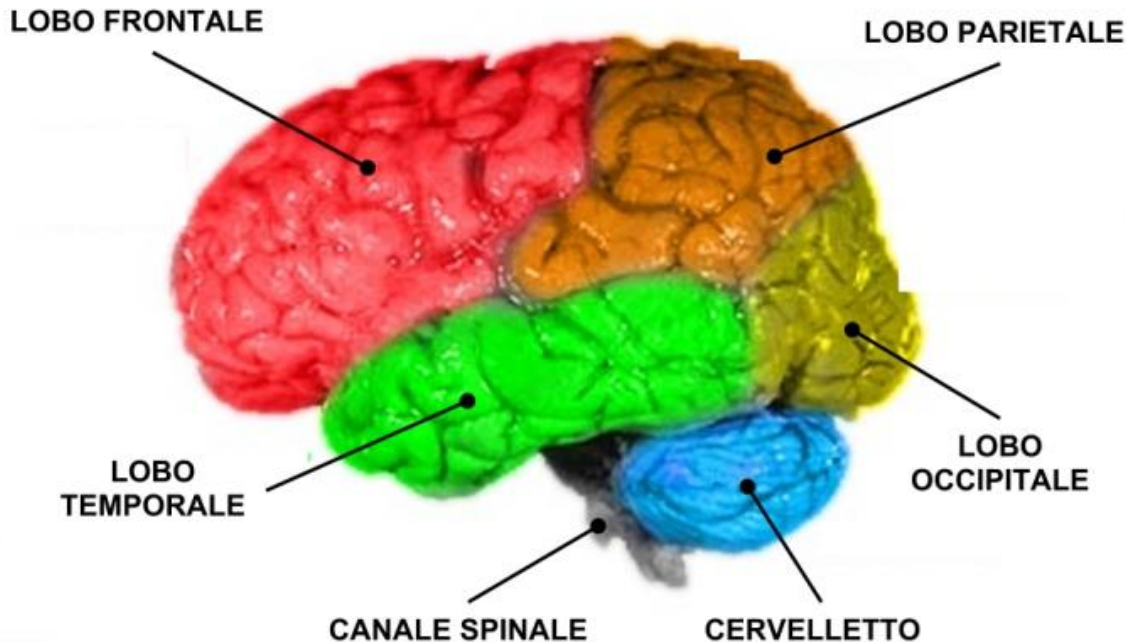
- Stimmung
- Gedächtnisverarbeitung
- Schlaf
- Wahrnehmung



inoltre a livello presinaptico determina inibizione del rilascio di neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose

Nel sistema nervoso centrale, la serotonina svolge un ruolo importante nella regolazione di:

Anatomia del **SISTEMA NERVOSO** centrale



umore
sonno
T. corporea
sessualità
appetito

La serotonina

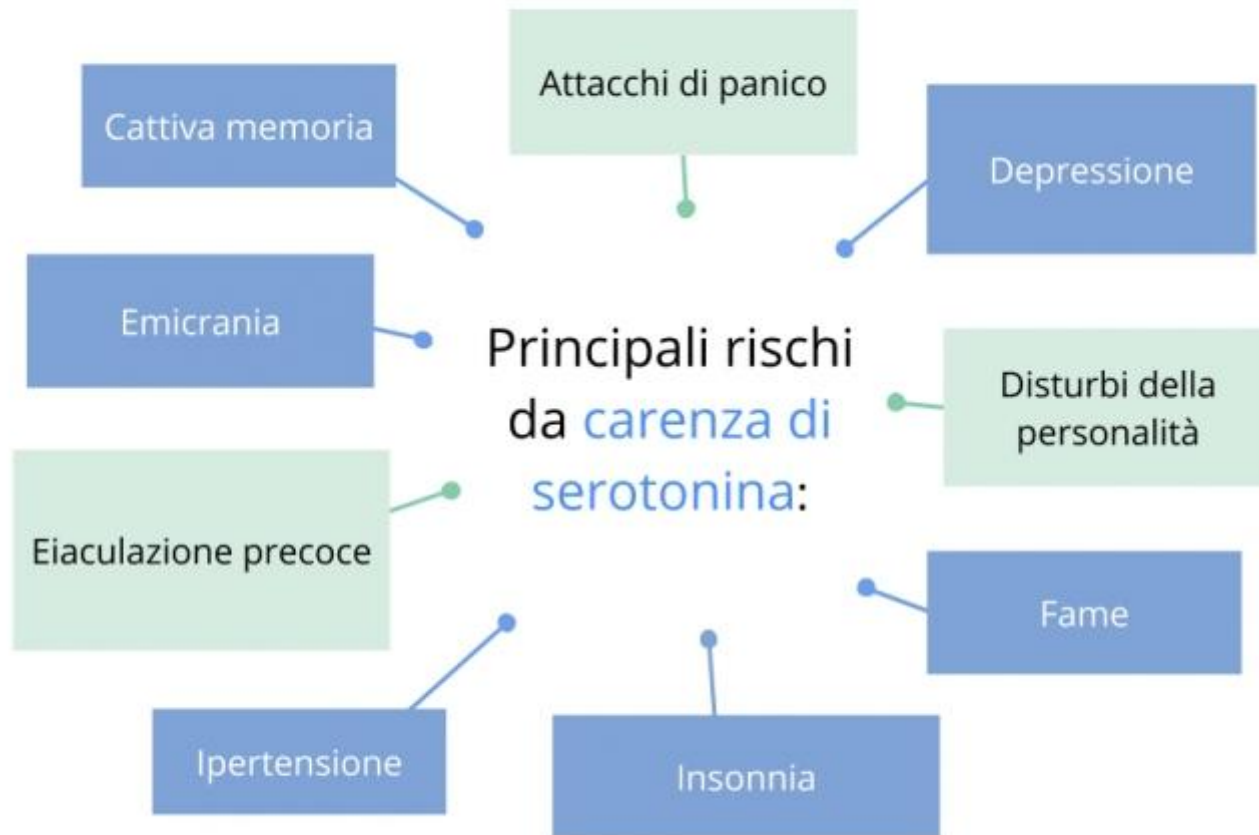
è coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici, come:

emicrania

disturbo bipolare

depressione

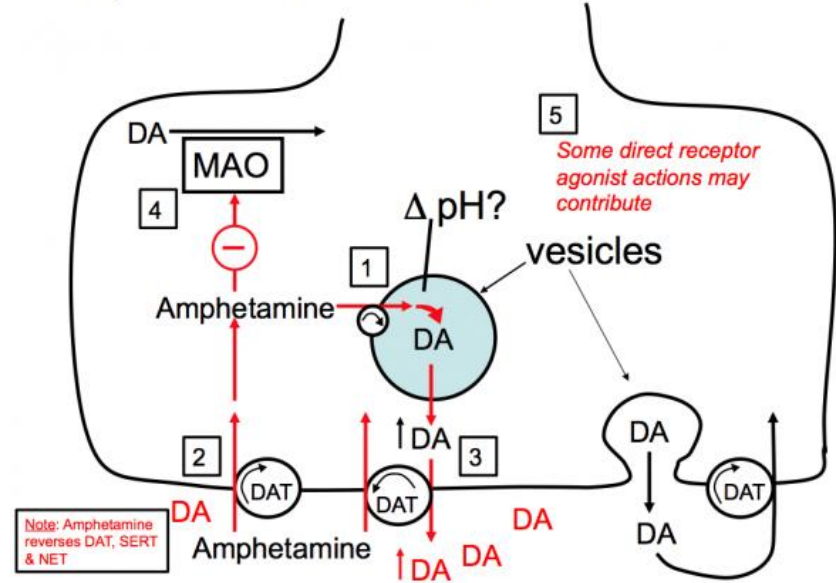
ansia



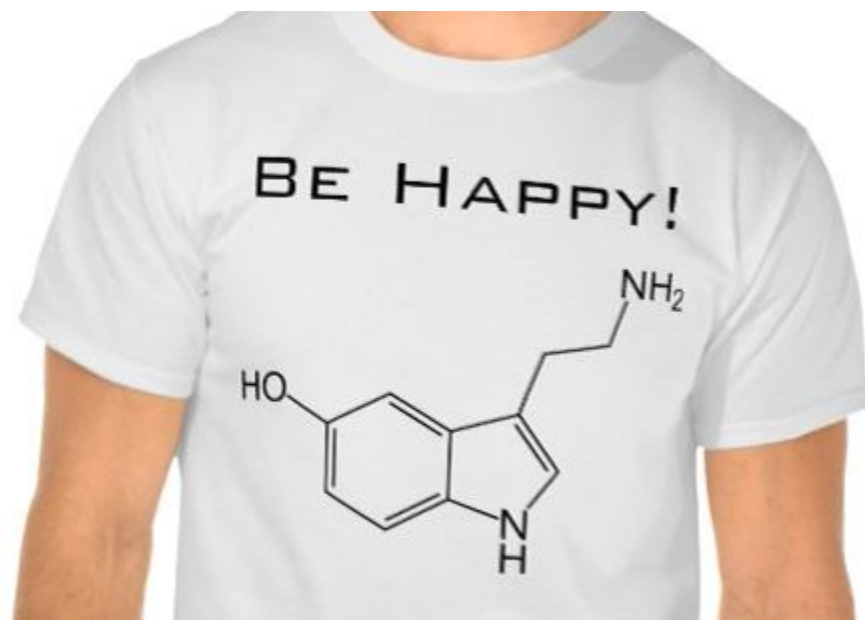
Alcune sostanze stupefacenti quali le **amfetamine** e l'**MDMA** in particolare (3,4-metilenediossimetanfetamina), più comunemente nota come **Ecstasy** (talvolta chiamata anche Adam o Molly) **agiscono sulla serotonina, inibendone l'assorbimento**



Amphetamine Mechanism



Questo porta ad un **accumulo di serotonina nel cervello**,
generando, per il tempo di effetto della sostanza, uno
STATO DI ENTUSIASMO E BENESSERE





Molti psicofarmaci noti,
come ad esempio gli antidepressivi SSRI
(come il Dropaxin, Prozac e Zoloft),
antidepressivi triciclici e inibitori delle monoammino-ossidasi
agiscono sulla Serotonina.

La serotonina costituisce il **freno naturale del riflesso dell'eiaculazione** e un **basso livello di questo neurotrasmettitore** è la causa costituzionale principale dell'**eiaculazione precoce**.

Proprio riguardo all'influenza della **serotonina** sulla **sfera sessuale**, uno studio pubblicato sulla rivista Nature nel 2011 ha dimostrato che **topi maschi geneticamente privati delle cellule cerebrali adibite alla sintesi della serotonina**, sviluppano un **eguale interesse sessuale** nei confronti di topi maschi e femmine, tentando nel 50% dei casi di accoppiarsi prima con i maschi e successivamente con le femmine.

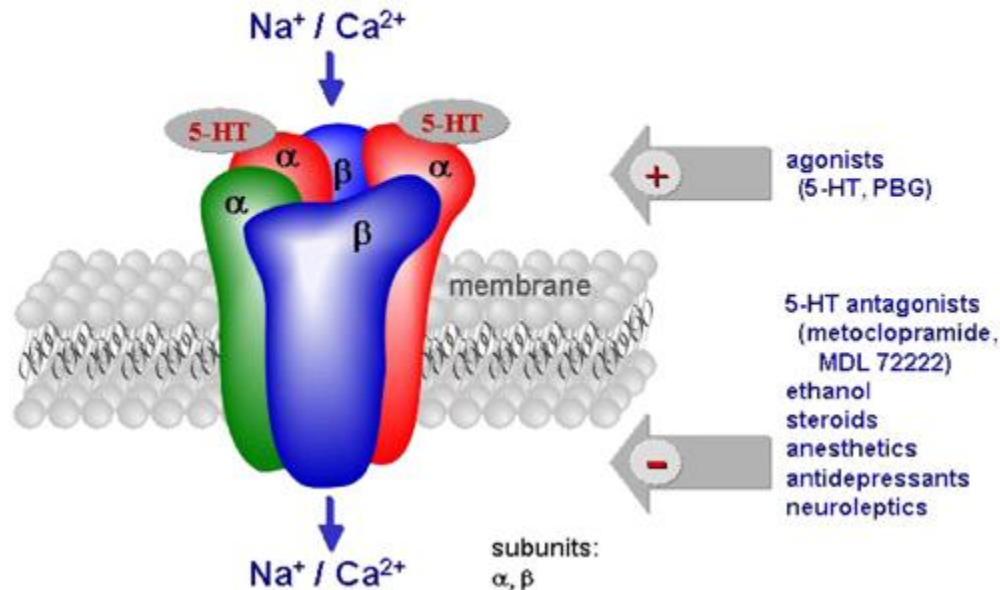


SE SI INIETTA IN QUESTI TOPI MASCHI UN PRECURSORE DELLA SEROTONINA, DOPO MEZZ'ORA RITORNANO AD ACCOPPIARSI CON TOPI DI SESSO FEMMINILE IN VIA PRIORITARIA.

Recettori della serotonina

I recettori 5-HT sono sette, si trovano nel **SNC** e **SNP**, sulla **MEMBRANA CELLULARE DELLE CELLULE NERVOSE** e in **ALTRI TIPI DI CELLULE**.

Pharmacology of the 5-HT₃ receptor



I recettori della serotonina influenzano vari processi biologici e neurologici, come

Aggressività

Ansia

Appetito

Conoscenza

Apprendimento

Memoria

Umore

Nausea

Sonno

Termoregolazione

I recettori della serotonina sono il bersaglio di una varietà di farmaci e sostanze stupefacenti, tra cui molti antidepressivi, antipsicotici, anoressizzanti, e allucinogeni.

Farmaci che agiscono sui recettori serotoninergici

- **Agonisti del recettore H-T_{1D} (sumatriptan)**

Utilizzati per il trattamento dell'emicrania



- **Antagonisti del recettore 5-HT₃ (ondasetron).**

Utilizzati come farmaci antiemetici

in particolare per controllare la grave nausea e il vomito provocati da molti tipi di chemioterapia antitumorale



- **Antagonisti del recettore 5-HT₂ (metisergide).**

Bloccano anche altri recettori 5-HT, così come i recettori adrenergici e istaminergici.

Utilizzati per la profilassi dell'emicrania



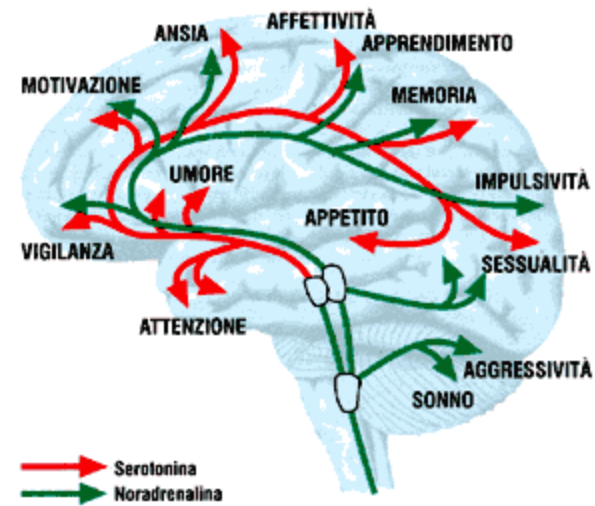
- **Agonisti del recettore 5-HT₄ (metoclopramide).**

Stimolano l'attività peristaltica coordinata



È ormai noto come

IL SISTEMA SEROTONINERGICO E NORADRENERGICO siano intimamente connessi



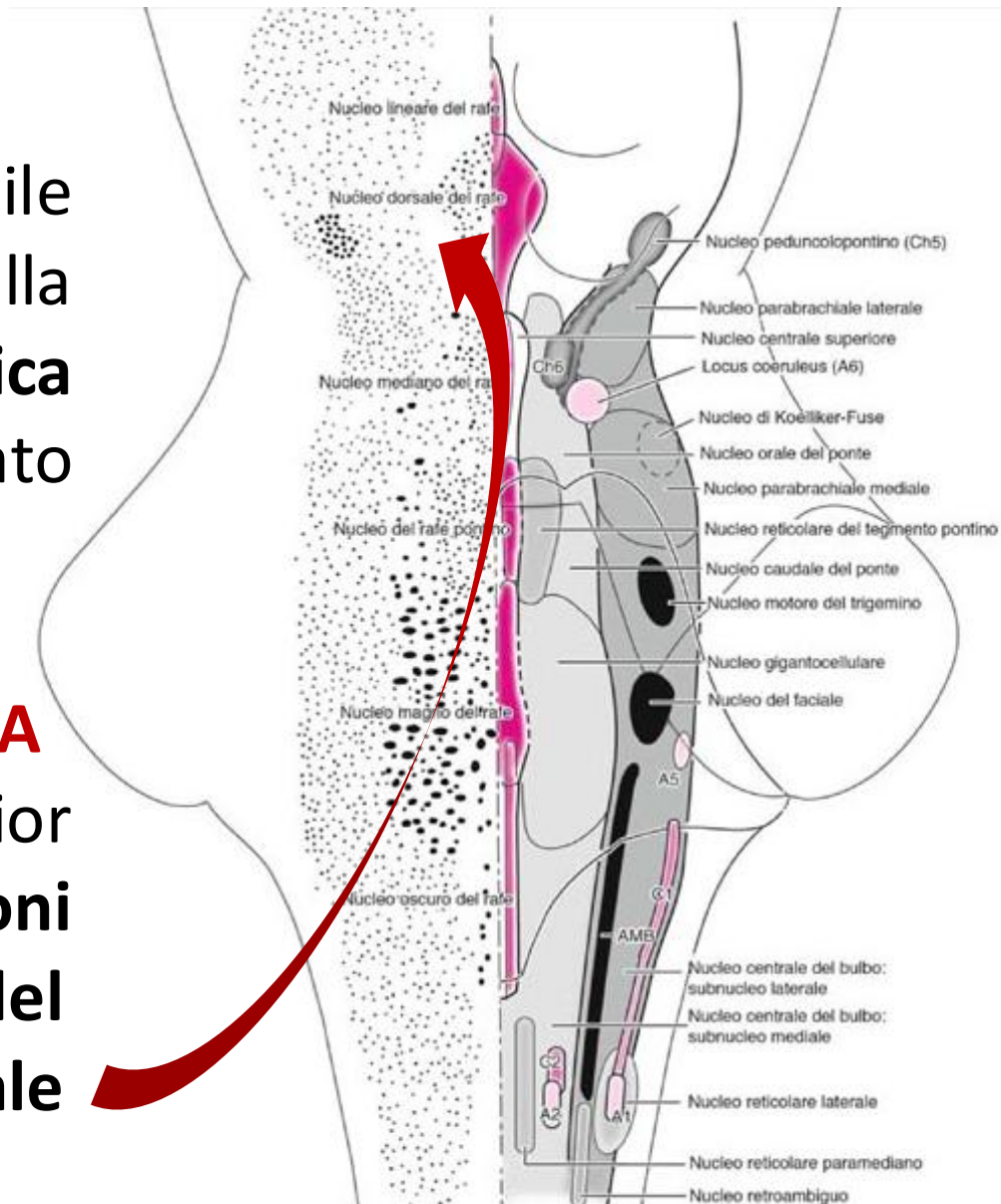
e che i **neuroni serotonergici esercitano un controllo tonico inibitorio sui neuroni del locus coeruleus**, meccanismo che potrebbe essere **alla base del controllo dei sintomi ansiosi da parte dei farmaci con spettro di azione serotonergico**, come ad esempio nel contesto del **Parkinson**

Diversi studi sul possibile coinvolgimento della **trasmissione serotonergica nell'ansia**, hanno evidenziato che, alla base dei possibili

MECCANISMI

FISIOPATOLOGICI DELL'ANSIA

sia presente un maggior coinvolgimento dei **neuroni serotoninergici del sistema del rafe dorsale**



Dati anatomo-fisiologici indicano il
coinvolgimento di:

LOCUS COERULEUS

AMIGDALA

IPPOCAMPO

**alla base della genesi della
RISPOSTA ANSIOSA**

Nella sindrome da ansia generalizzata (GAD)

è stato evidenziato che il **comportamento appreso di difesa** potrebbe essere determinato dalla **attivazione** in particolare del **circuito ascendente** dal **nucleo dorsale del rafe**, che raggiunge l'**amigdala** e la **corteccia frontale**.

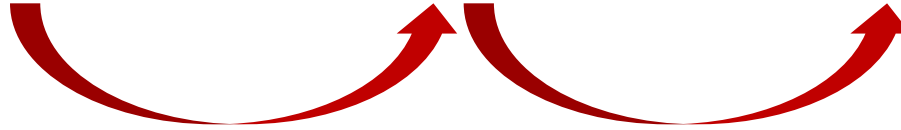


è stato osservato come

A livello amigdaloideo
una situazione di ansia acuta

si correla

aumento del tono
noradrenergico e serotoninergico



gli stessi neurotrasmettitori

mentre

si riducano in situazioni
di ansia cronica.

In tal senso, **lo stress acuto determina una iperattivazione neuronale, tale da determinare, nel tempo, l'esaurimento funzionale del neurone.**

Questa situazione che in acuto
può caratterizzarsi per la
down-regulation dei recettori post-sinaptici

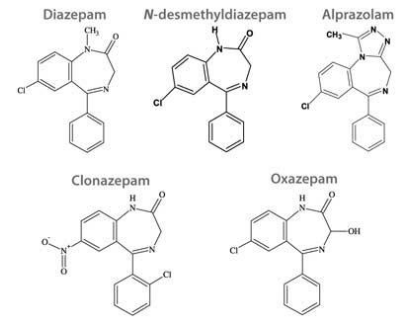
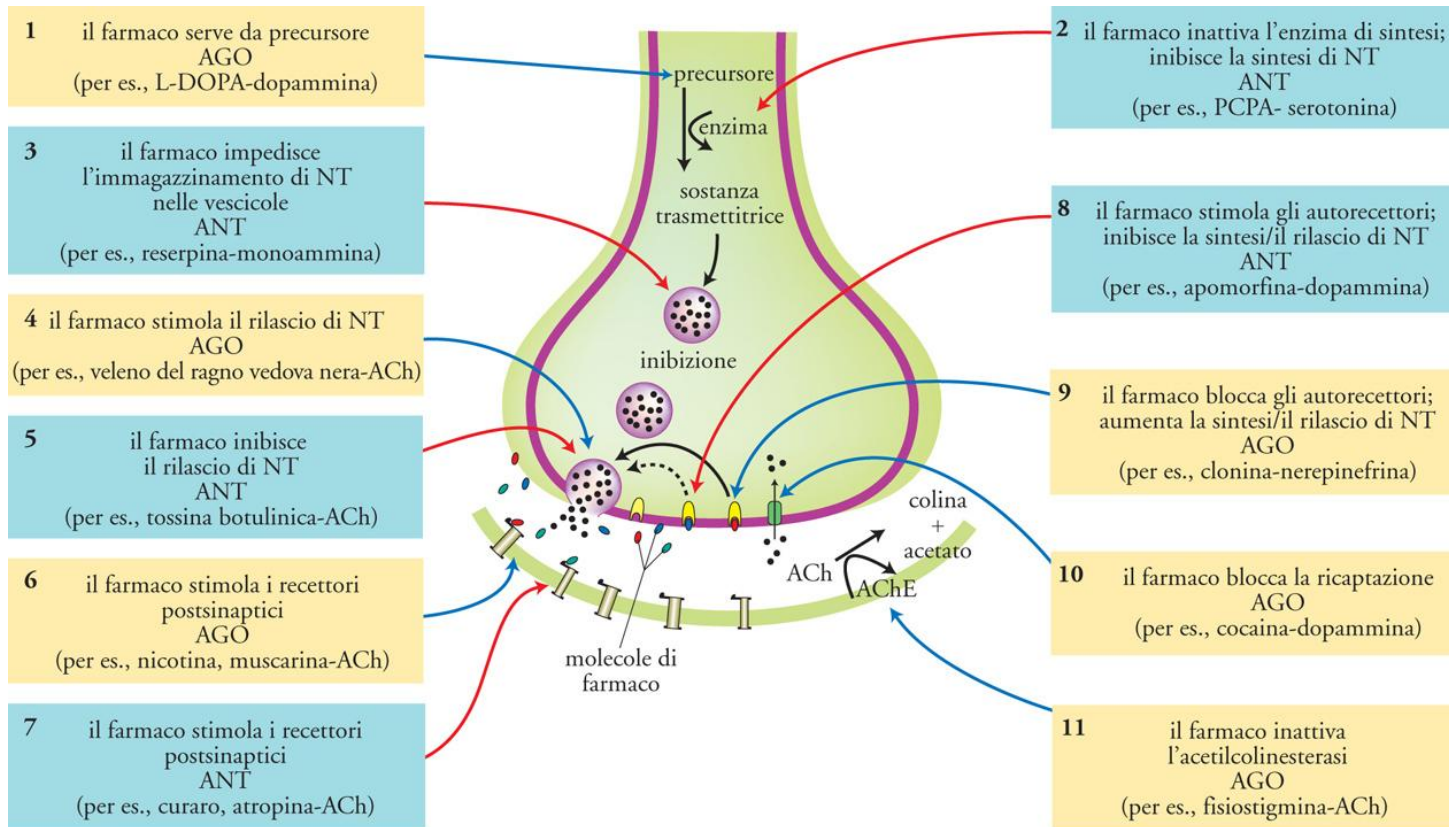
si traduce
nel lungo termine

**in una riduzione della disponibilità di neurotrasmettitore
a livello sinaptico**

con conseguente

SENSITIVIZZAZIONE DELLA MEMBRANA POST-SINAPTICA

Relativamente all'ansia generalizzata occorre segnalare come, da parte di molti autori, **L'EFFETTO ANSIOLITICO DELLE Benzodiazepine** sia stato posto in relazione alla loro capacità di:



MODIFICARE ANCHE LA NEUROTRASMISSIONE SEROTONERGICA

Il coinvolgimento della Serotonina nei meccanismi sottesi all'ansia, sembra confermato anche da un maggiore turnover del neurotrasmettitore, osservato ad esempio in pazienti con parkinson rispetto a controlli sani, con valori correlati alla gravità dei sintomi e modificabili mediante la somministrazione cronica di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs).

SEROTONINA e DEPRESSIONE

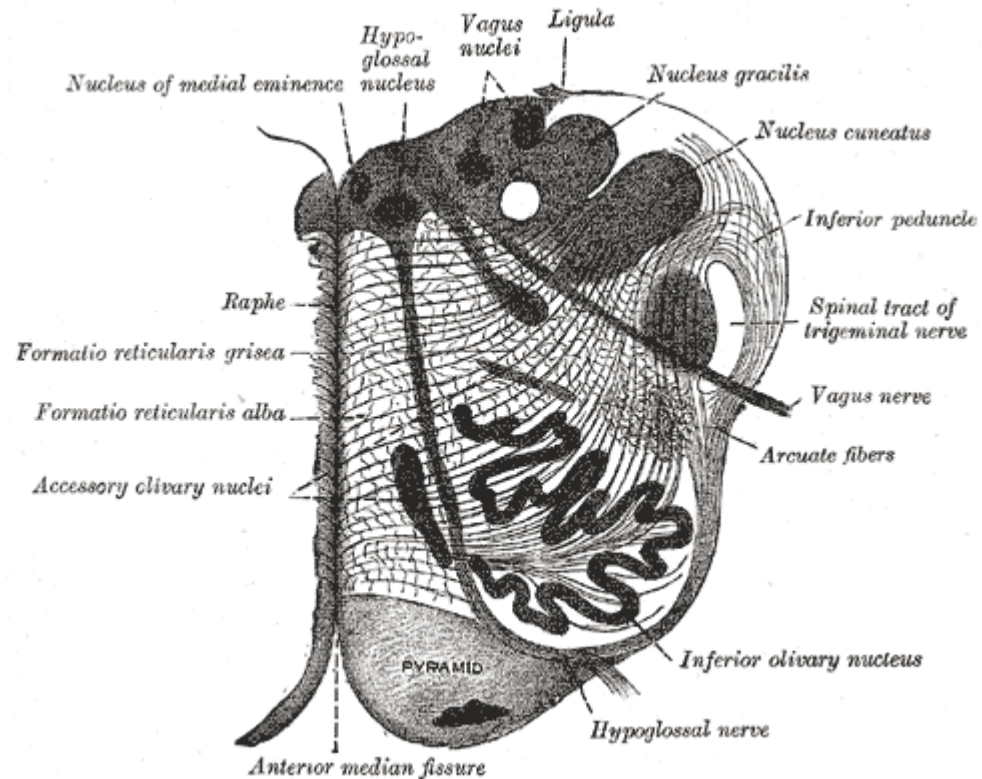
La serotonina si ritiene abbia un ruolo molto importante nella depressione

I corpi cellulari dei neuroni serotoninergici si trovano nel tronco encefalico, i più importanti sono:

Rafe pallidus

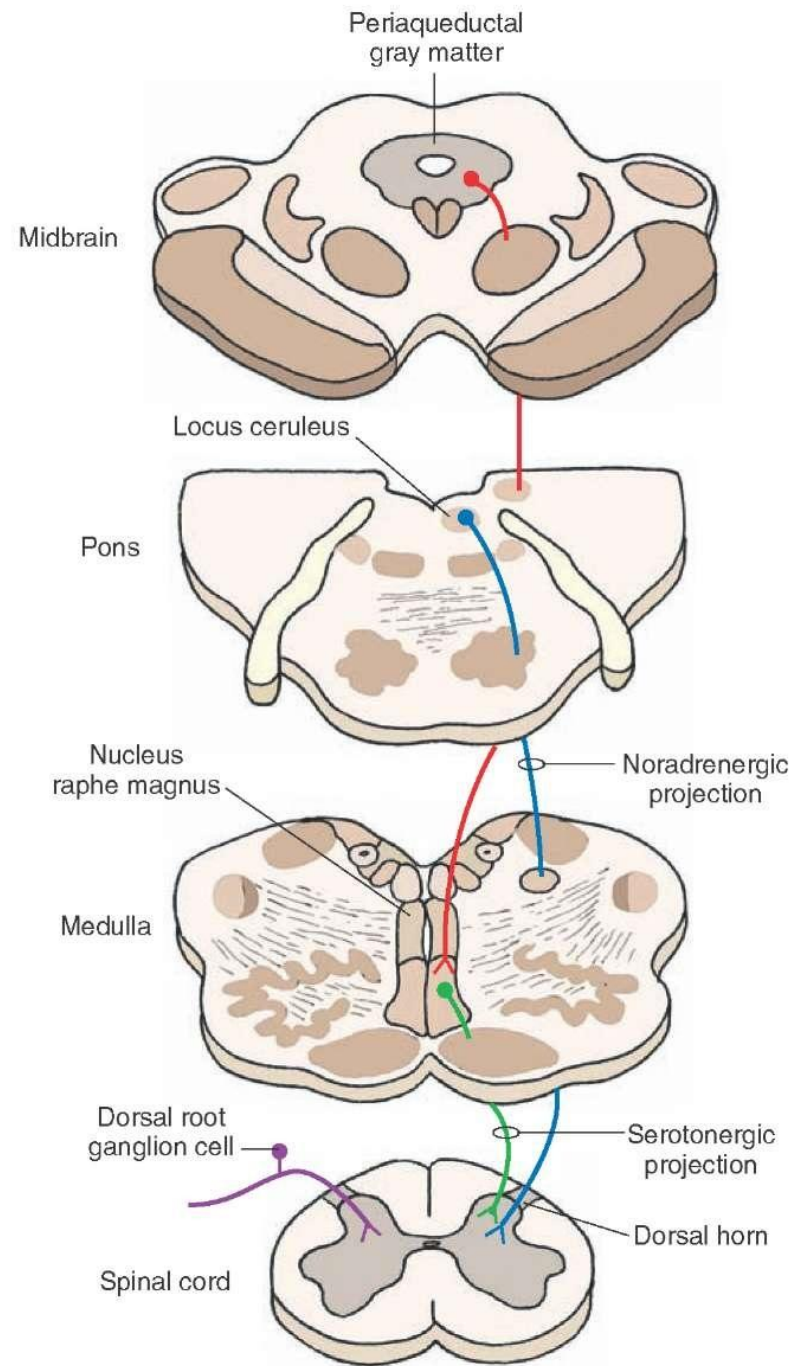
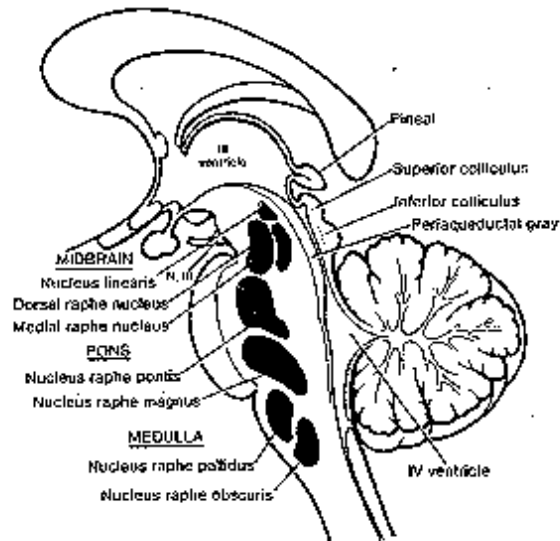
Rafe obscurus

Rafe magnus

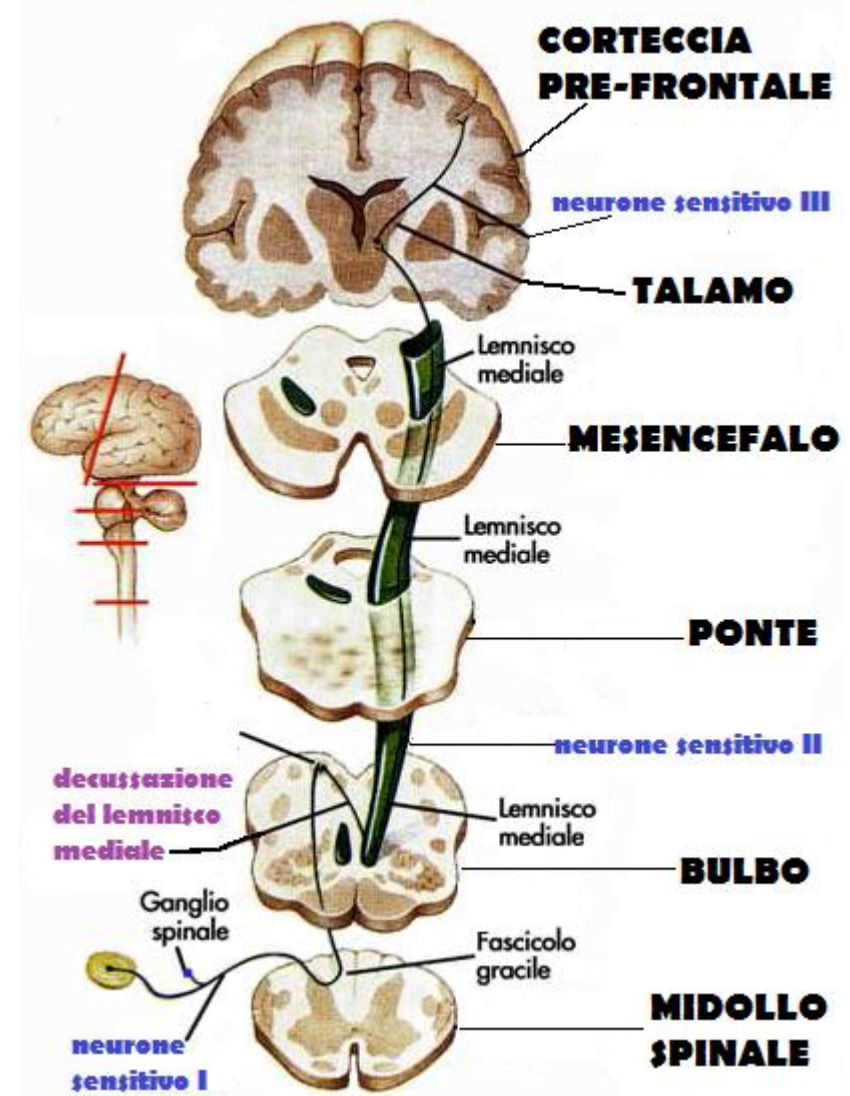


Essi si trovano nel **PONTE** e nel **BULBO** e danno origine a fibre che decorrono lungo i cordoni anteriori e laterali per sinaptare nella sostanza grigia a vari livelli del midollo spinale.

Parte di queste vie cooperano al sistema analgesico



I Nuclei mediano e dorsale del Rafe si trovano nel **MESENCEFALO** e nel **PONTE**, proiettano a molte zone del **PROENCEFALO**:
Corteccia Cerebrale
Talamo
Ipotalamo
Gran Parte Del Sistema Limbico.



Studi con leganti radioattivi e autoradiografici suggeriscono l'esistenza di diversi recettori serotoninergici:

5HT_{1a}

5HT_{1b}

5HT_{1c}

5HT_{1d}

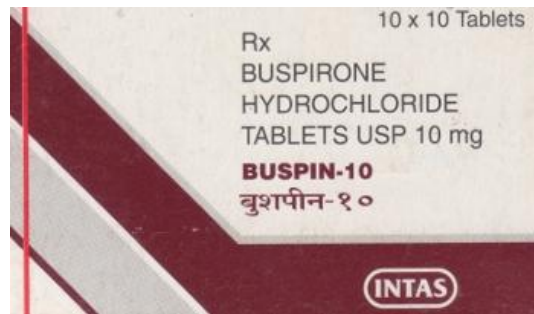
5HT₂

5HT₃

5HT₄

5HT_{1a}

Si trovano in: **ippocampo, amigdala, corteccia cerebrale e nuclei del Rafe**, dove fungono da autorecettori. **Agonisti selettivi di questi recettori sono: BUSPIRONE, GEPIRONE, IPSAPIMONE**



antagonisti selettivi non se ne conoscono.

La loro attivazione inibisce la liberazione di 5HT ed ha effetti di tipo ansiolitico e antidepressivo, favorisce l'appetito ed ha effetti ipertensivi.

Nell'ippocampo la loro stimolazione interferisce con i meccanismi di apprendimento e memoria.

5HT_{1b}

Si trovano soprattutto nello **striato** e nel **subiculo dorsale**

Nei ratti la stimolazione di questi recettori produce **ansia e ipofagia**

5HT_{1c}

La stimolazione di questi recettori è associata ad
effetti ansiogeni
anoressizzanti
e in alcuni casi allucinatori

5HT_{1d}

Sono ben rappresentati nei
**gangli della base, subiculo dorsale,
sostanza grigia periaqueduttale**

Il **SUMAPRIPTAN**, un agonista selettivo, ha mostrato
effetti favorevoli negli **attacchi di emicrania**

5HT2

Sono maggiormente presenti nella **corteccia cerebrale e nel sistema olfattorio**.

La loro stimolazione ha effetti sulla **percezione e sull'affettività**

Il RITANSERIN

un antagonista selettivo

migliora i sintomi dell'ansia

con effetti differenti rispetto a quelli delle benzodiazepine.



5HT3

Sono presenti nel
sistema limbico e corteccia cerebrale

gli agonisti selettivi hanno effetti
antiemetici e ansiolitici

5HT4

Non si sa ancora molto di questi recettori.

Si trovano **nell'ippocampo**
dove stimolano l'adenilato ciclasi e le cellule piramidali

Forse gli agonisti di questi recettori
(BENZAMIDI e derivati)
possono avere effetti positivi sulla memoria

I recettori serotoninergici maggiormente coinvolti nell'azione dei farmaci antidepressivi sono:

5HT₁ (pre-sinaptici)

5HT₂ (post-sinaptici)

IL TRATTAMENTO PROLUNGATO CON LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI PRODUCE UNA DIMINUIZIONE DEL NUMERO DEI 5HT₂ E UNA LORO IPOSENSIBILIZZAZIONE

(Non si è certi di una stessa azione sui recettori 5HT₁)

Si ritiene che a livello delle **terminazioni serotoninergiche pre-sinaptiche** esista un complesso costituito da un sito di riconoscimento per la **serotonina e uno per l'imipramina**

Quest'ultima si lega al proprio recettore ed inibisce la ricaptazione della serotonina, e la sua conseguente carenza a livello sinaptico.

L'imipramina permetterebbe di ristabilire l'equilibrio.

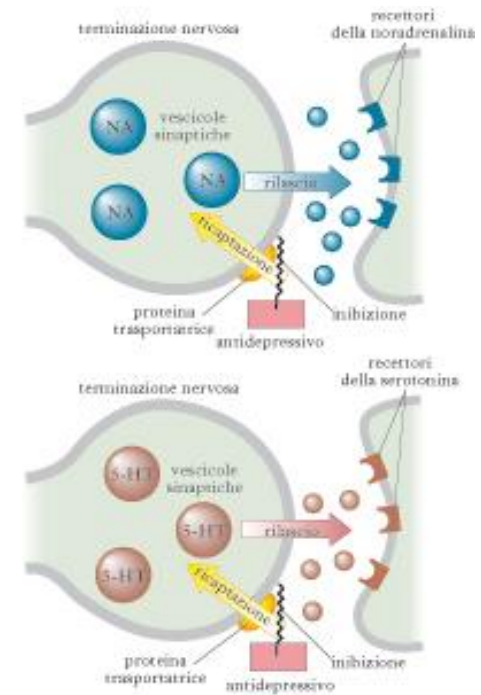
Secondo l'ipotesi monoaminergica classica

NEL PAZIENTE DEPRESSO

in cui è presente una

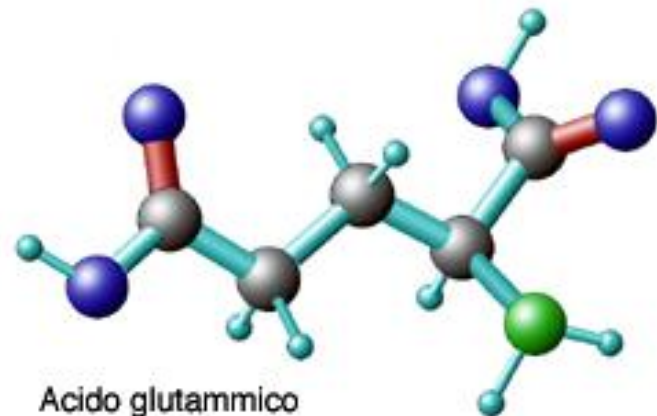
Ipofunzione Noradrenergica E Serotoninergica

**GLI ANTIDEPRESSIVI
SIANO IN GRADO DI RIPRISTINARE
LA NORMALE TRASMISSIONE DI
NORADRENALINA E SEROTONINA**



IL GLUTAMMATO

Il glutammato, **principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC dei mammiferi**, svolge un ruolo prioritario nella **risposta cognitiva** ed **emozionale** agli stimoli ansiogeni, interagendo con i sistemi GABA - ergico e mono - aminergici.



La rete glutamatergica, ampiamente diffusa nelle regioni corticolimbiche, sostiene:

- **funzioni associative della corteccia e dell'ippocampo**

- **funzioni di analisi del pericolo dell'amigdala**

- **sistemi motivazionali del proencefalo basale**



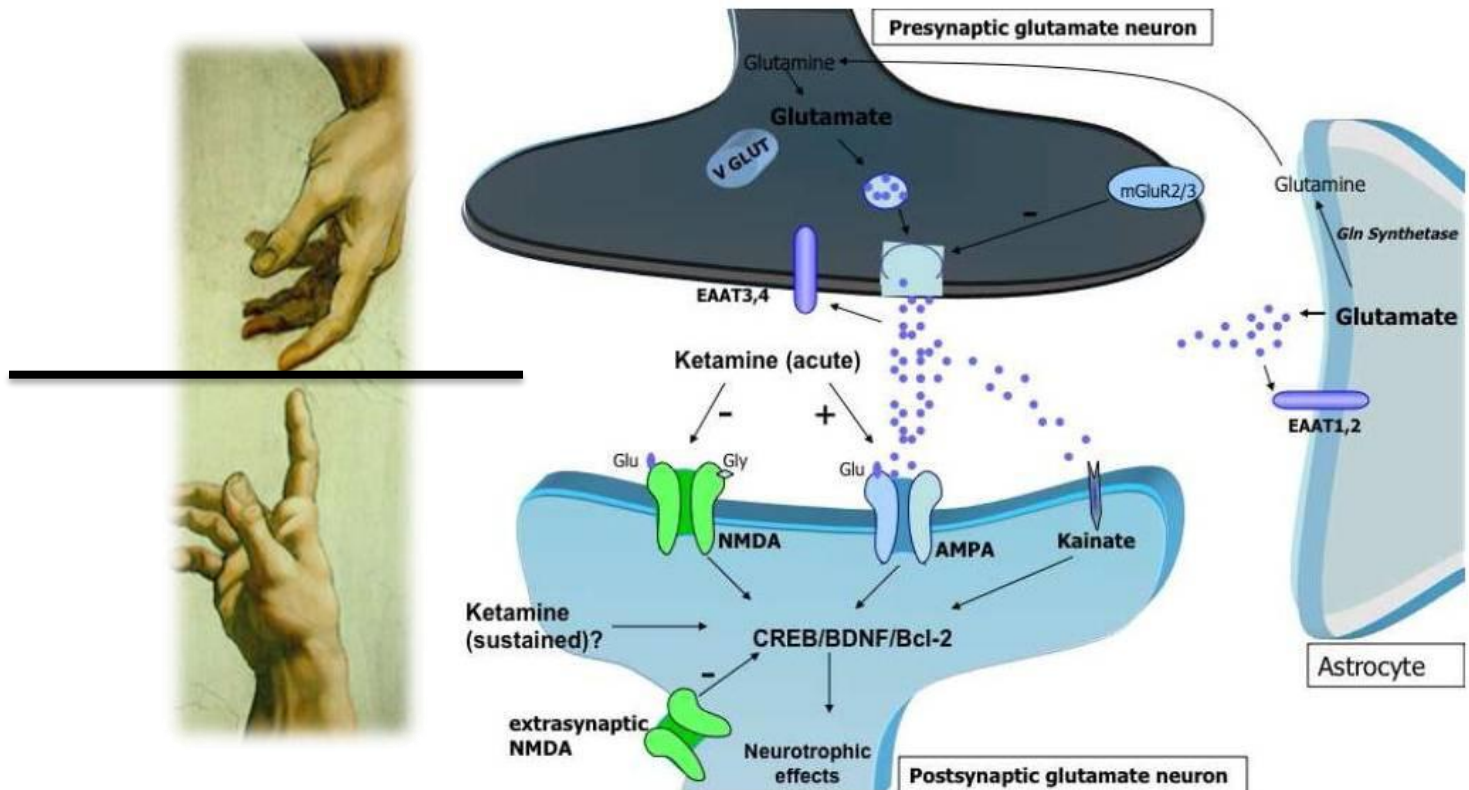
Inoltre

la neurotrasmissione glutamatergica esplica un'importante **funzione nei meccanismi di plasticità centrale**

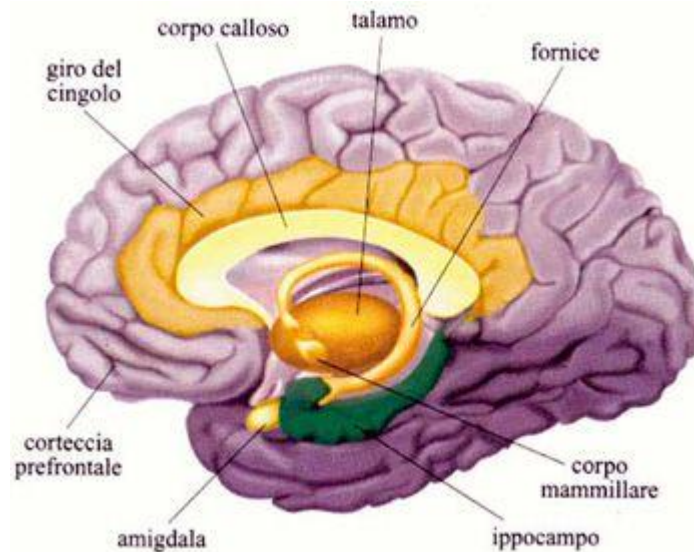


L'esposizione a **stress psicosociali** e **stimoli avversi** si associa ad un **incremento delle concentrazioni extracellulari di glutammato**

Un' alterata trasmissione glutamatergica sembra implicata anche nella manifestazione di **sintomi emozionali e mnesici**, in diverse patologie neurologiche o psichiatriche, come ad esempio **nei disturbi d'ansia**



Una **iperattività glutamatergica**, associata a **stress**, può **incrementare i livelli di calcio intracellulari** e indurre danni **neuronali, in particolare nell'ippocampo**



La stabilizzazione del danno neuronale, conseguente ai fenomeni di apoptosi, in corso di stress cronico, è una condizione che accumuna ansia e depressione protratte.

Tale fenomeno è imputabile a:

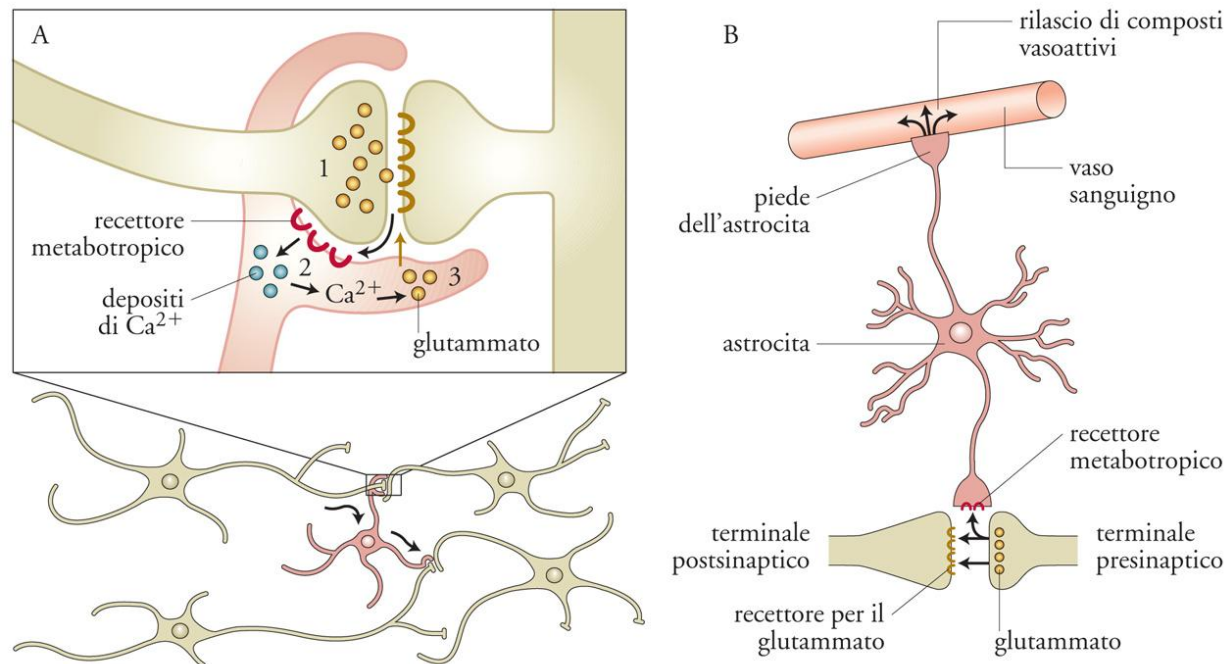
- meccanismi glutamatergici**
- azione diretta dell'eccesso del cortisolo sui circuiti encefalici, specie ippocampali.**

In tali condizioni

il meccanismo patogenetico di tipo biopsicosociale (in cui accadimenti esistenziali favoriti da una predisposizione genica inducono le manifestazioni cliniche di ansia o depressione), a seguito della cronicizzazione di stress, ansia o depressione

richiedono livelli minori di stress ed accadimenti di minor impatto emotivo per scatenare le manifestazioni cliniche

Il glutammato extracellulare viene **rapidamente captato** da almeno cinque classi di trasportatori, che svolgono un ruolo determinante nel complesso meccanismo di comunicazione tra terminali glutamatergici ed astrociti



La scoperta di un **trasportatore del glutammato in neuroni non glutamatergici**, a livello delle proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale, serotoninergiche del nucleo del rafe, gli interneuroni colinergici striatali e GABA ergici ippocampali e corticali **ha portato a nuovi sviluppi nella ricerca sulla possibile funzione svolta da questo neurotrasmettitore nel controllo degli stati d'ansia.**

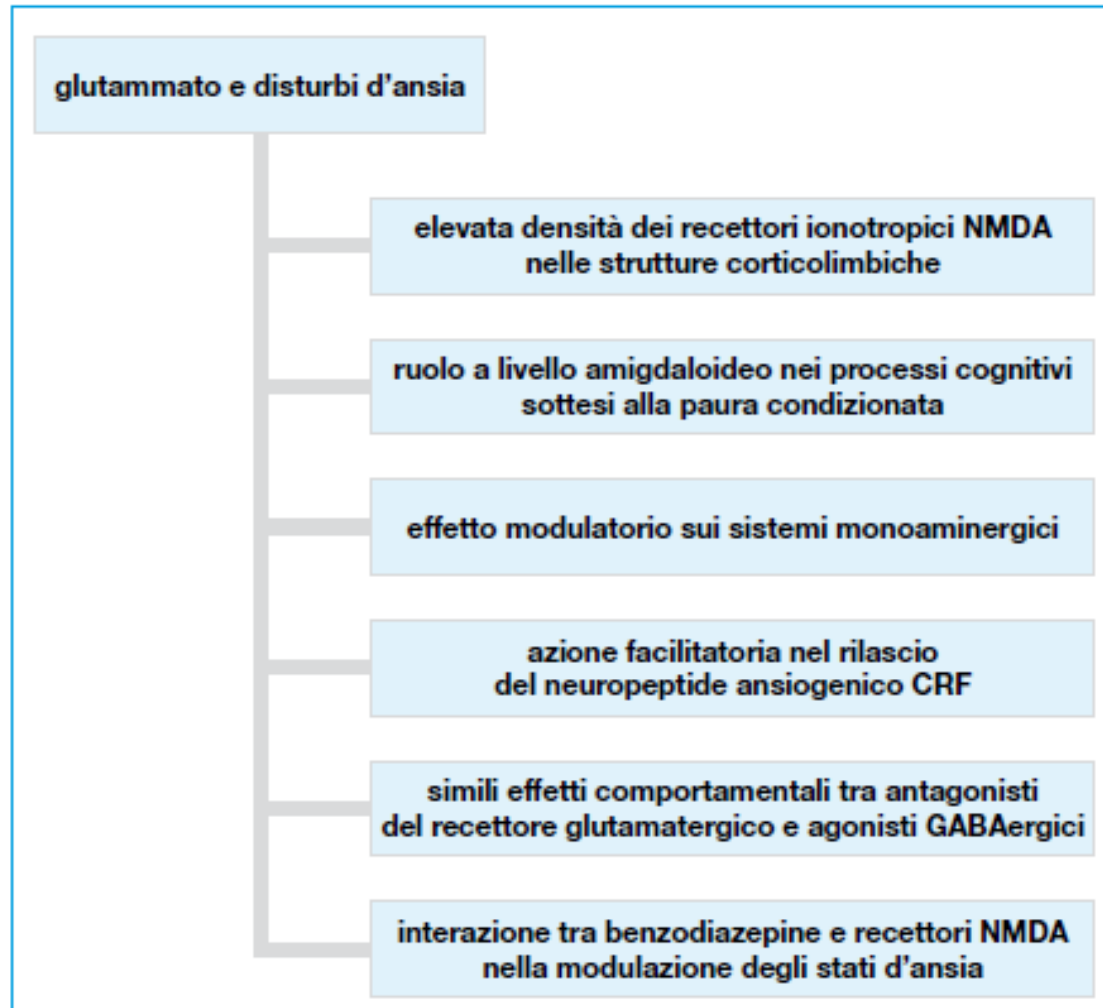
L'ipotesi di un coinvolgimento del glutammato nel controllo dell'ansia è supportato da:

- **Elevata densità dei recettori ionotropici, il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato e della glicina nelle strutture corticolimbiche**
- **Dal suo ruolo a livello amigdaloideo nei processi cognitivi sottesi alla paura condizionata**
- **Dall'effetto modulatorio sui sistemi monoaminergici**

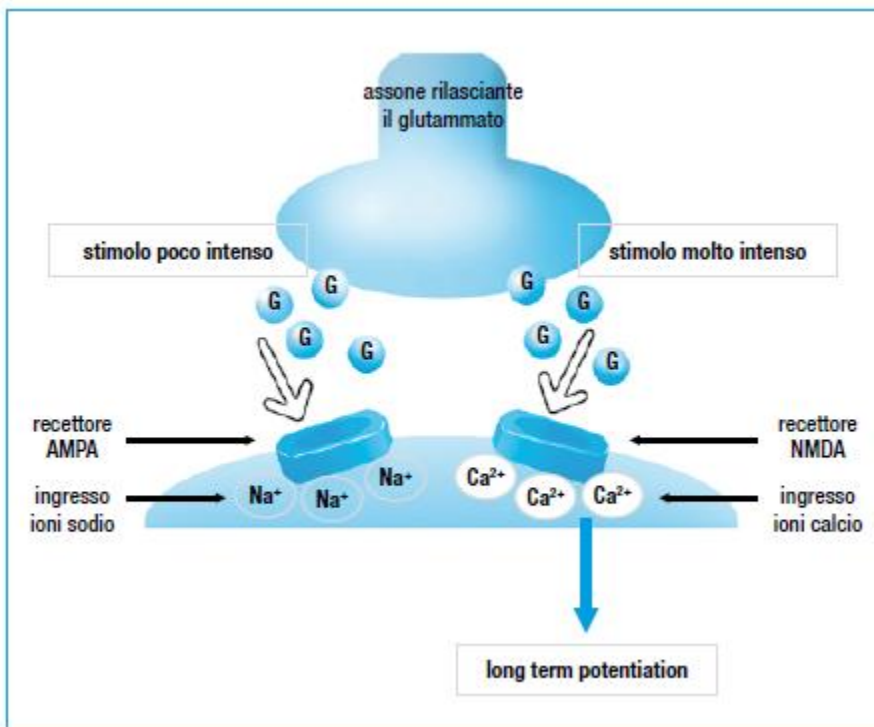
L'ipotesi di un coinvolgimento del glutammato nel controllo dell'ansia è supportato da:

- Dalla sua azione facilitatoria nel rilascio del neuropeptide ansiogenico**
- Dagli effetti comportamentali simili tra antagonisti del recettore glutamatergico e agonisti GABAergici**
- Dall'evidenza della reciproca interazione tra Benzodiazepine e recettori NMDA nella modulazione degli stati d'ansia**

Coinvolgimento del glutammato nel controllo dell'ansia

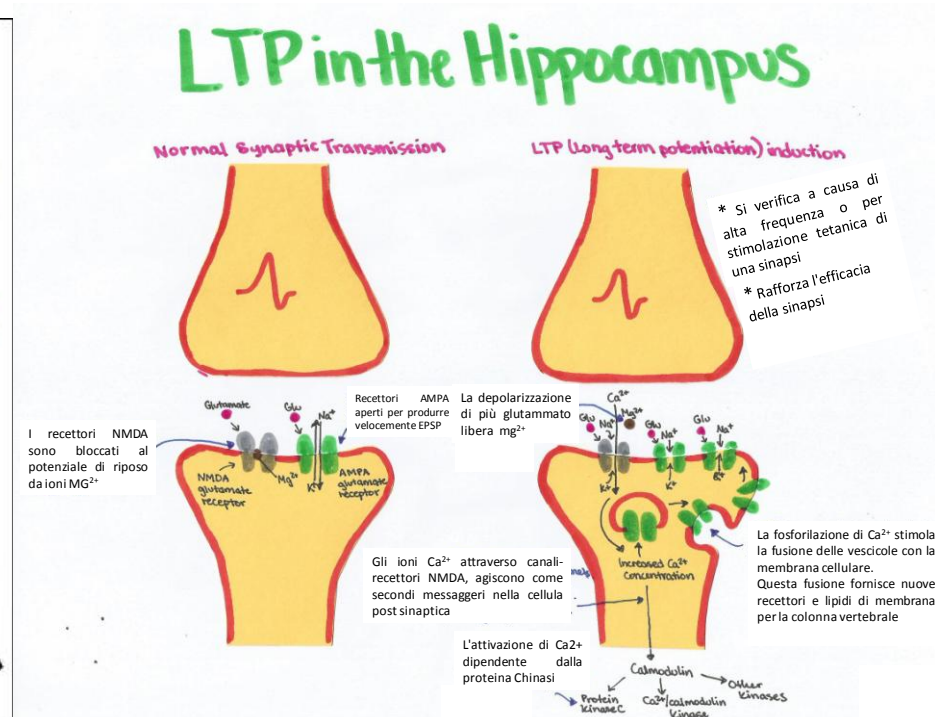
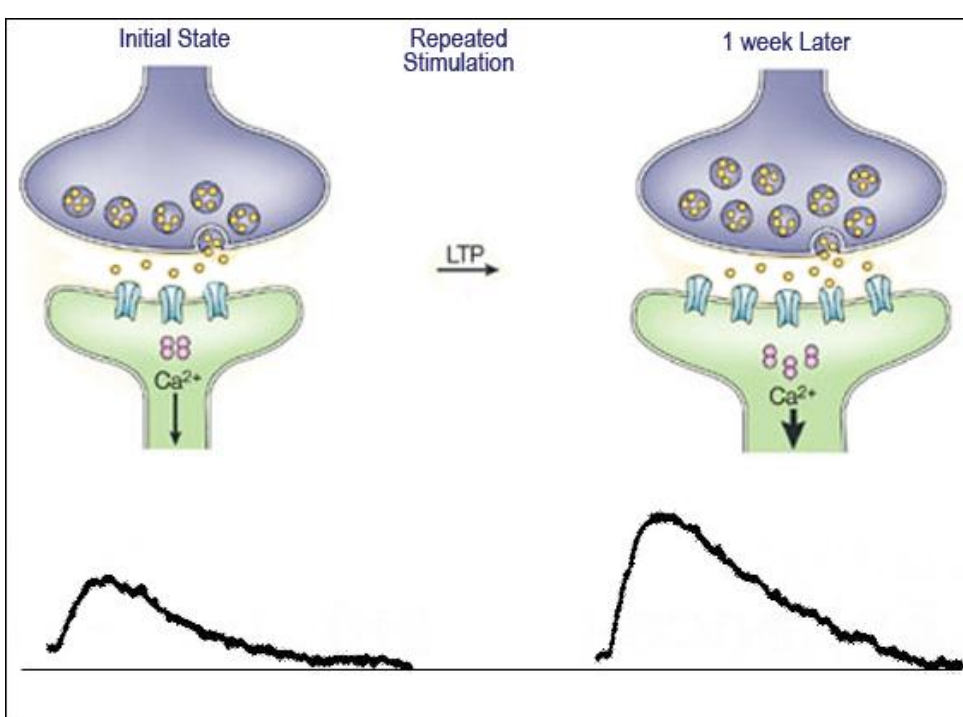


riguardo ai circuiti glutamatergici, importanti **correlazioni fra intensità dello stimolo emozionale** (ad esempio ansiogeno) e **memorizzazione dello stesso**, strettamente associati al concetto della **Long Term**



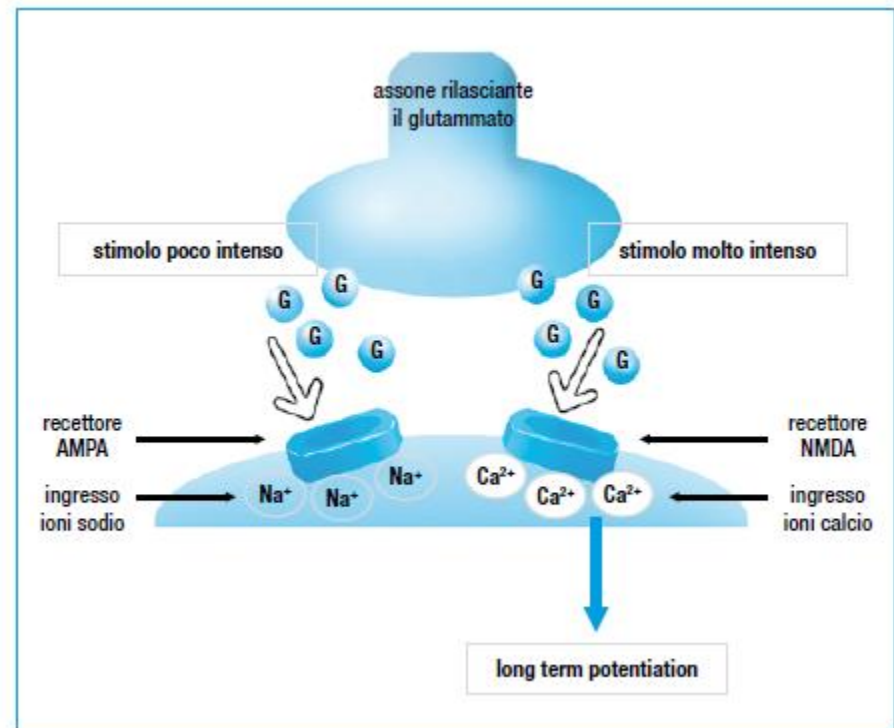
*Il meccanismo molecolare della **Long Term Potentiation**: a fronte di uno stimolo di bassa intensità vengono attivati solamente i recettori non-NMDA "recettori post-sinaptici dell'acido glutammico" (ad es. i recettori AMPA "recettori post-sinaptici non - NMDA ionotropico per il glutammato"), che funzionano mediante gli ioni sodio e lasciano una traccia debole.*

La **Long term potentiation (LTP)** è un fenomeno neurofisiologico, caratterizzato dal progressivo **aumento dell'efficacia sinaptica**, che segue ad una **serie ripetuta di stimoli**, particolarmente a livello delle **aree ippocampali**



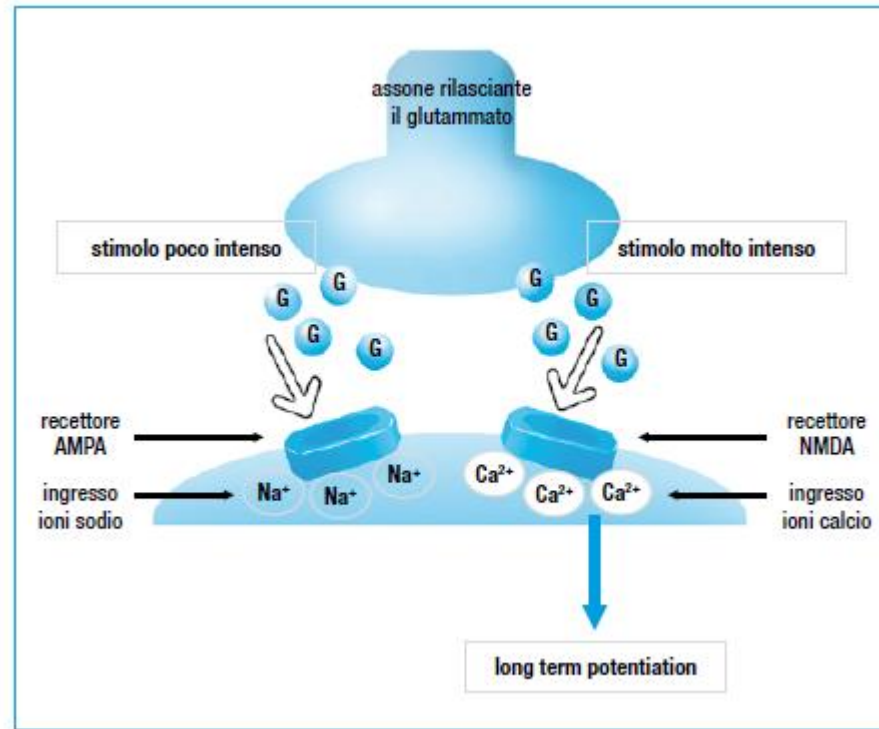
La **Long Term Potentiation** , negli studi neurofisiologici, si ottiene attraverso adeguati stimoli ripetuti, oppure mediante un abbinamento. In quest'ultima situazione lo stimolo può essere isolato, ma abbinato ad una marcata sensibilizzazione del neurone.

Un'altra importante proprietà della LTP è l'associatività, per cui uno stimolo debole può essere rafforzato da una forte stimolazione di gruppi neuronali adiacenti.



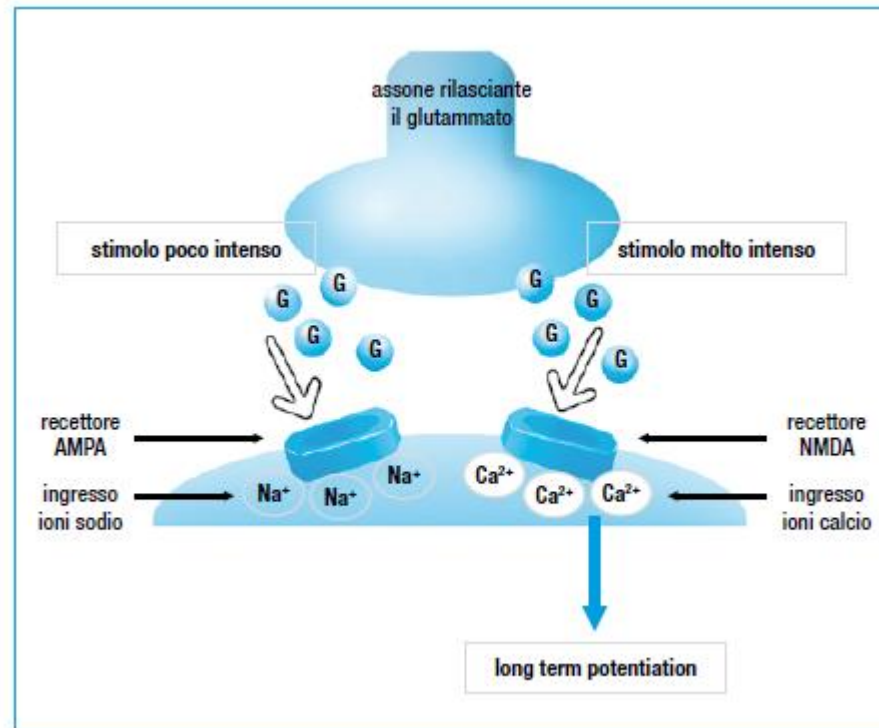
Il meccanismo molecolare attraverso cui si struttura la LTP può essere così semplificato

Il meccanismo molecolare della Long Term Potentiation:

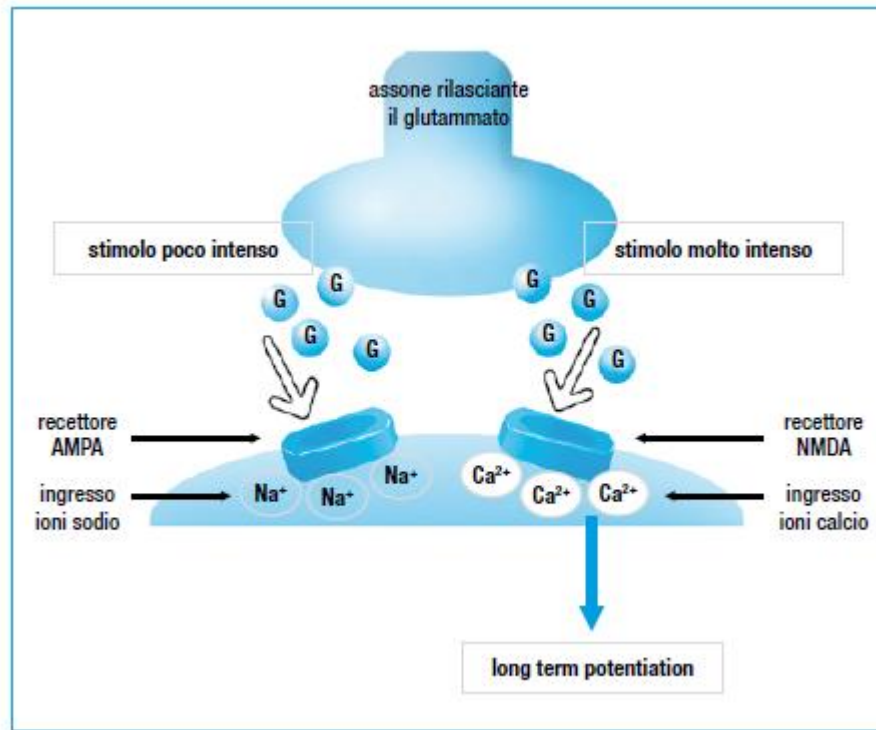


a fronte di uno **stimolo di bassa** intensità vengono **attivati solamente i recettori non-NMDA** (ad es. i recettori **AMPA**), che funzionano mediante gli ioni sodio e **lasciano una traccia debole**

Il meccanismo molecolare della Long Term Potentiation:



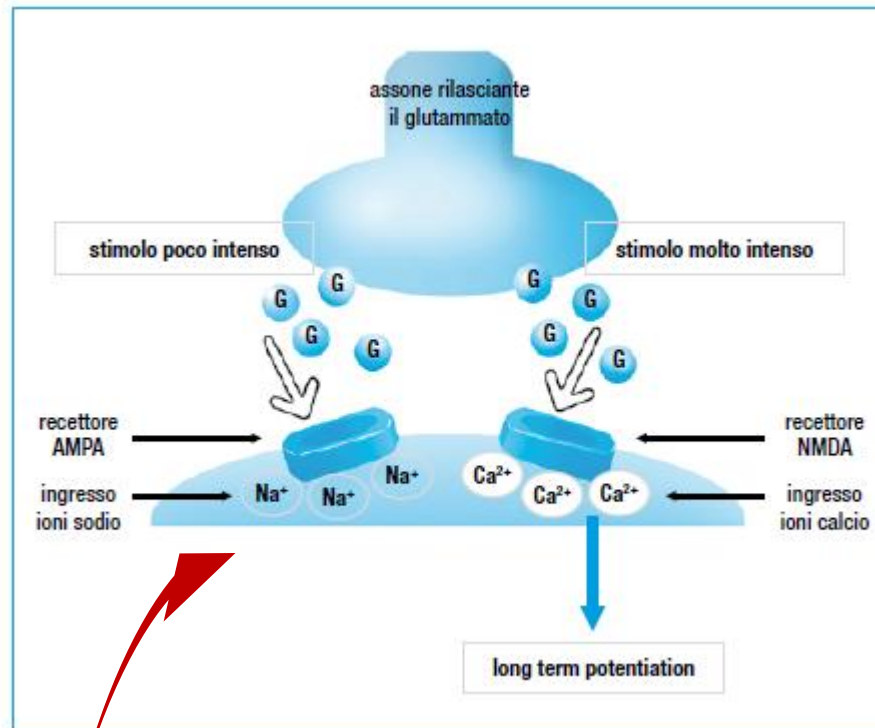
Quando lo **stimolo** è di elevata intensità vengono invece **attivati i recettori NMDA**, che, attraverso gli ioni calcio, determinano una **risposta più intensa e duratura**



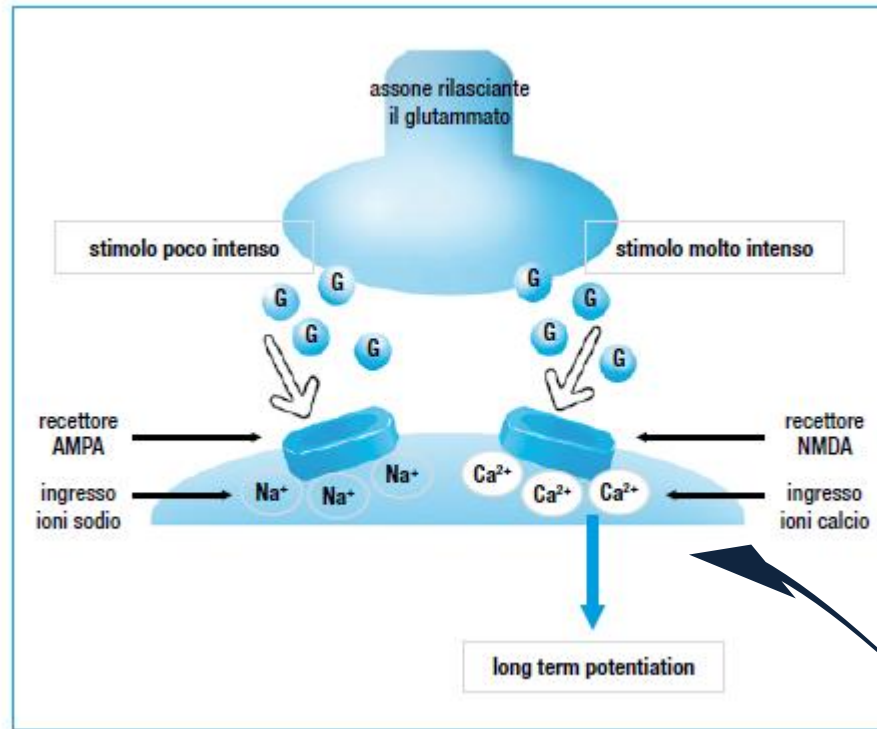
a livello della **terminazione presinaptica** viene rilasciato il **neurotrasmettitore glutammato**, con funzioni **attivanti/eccitatorie**, che può legarsi a due recettori,

AMPA e NMDA

posti a livello del neurone postsinaptico.



Con **stimolo non intenso** il glutammato determina solo l'apertura dei canali non NMDA (es. AMPA), che consentono **l'ingresso nel neurone degli ioni sodio** (Na⁺).



Quando lo **stimolo** raggiunge un'intensità adeguata, o viene rinforzato da altri neuroni, il glutammato determina l'apertura dei canali NMDA, che consentono **l'ingresso nel neurone post-sinaptico degli ioni calcio** (Ca^{2+})

Solamente il
potente segnale degli ioni calcio,
rispetto a quello
debole del sodio
consente l'induzione del
POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE (LTP)

quindi

A fronte di uno stimolo, **ANSIOGENO**
ed a forte intensità emozionale,
ancor più se ripetuto nel tempo,

l'evento lascia una **TRACCIA MNESICA molto stabile**
che interviene, successivamente,
nell'intensificare

I MECCANISMI DI ANSIA ANTICIPATORIA