

Psychiatric diseases

Schizophrenia

Origin of schizophrenia

- **1% of general population** (*youngsters and young adults*)
- **Genetic factors ?**
 - neuregulin 1: maturation and plasticity of synapses*
 - dysbindin: modulator of DISC 1 (migration of neurons)*
 - COMT: catabolism of dopamine*
- **environmental and evolutionary factors**
- **50% concordance in homozygous twins**
- **pharmacological factors: cannabis and psychostimulants ?**
- **Neurochemical theories:**
 - dopamine**
 - glutamate**

DSM

***Diagnostic and statistic manual of
mental disorders***

■ Criteri diagnostici per la Schizofrenia

A. *Sintomi caratteristici*: due (o più) dei sintomi seguenti, ciascuno presente per un periodo di tempo significativo durante un periodo di un mese (o meno se trattati con successo):

- 1) deliri
- 2) allucinazioni
- 3) eloquio disorganizzato (per es., frequenti deragliamenti o incoerenza)
- 4) comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico
- 5) sintomi negativi, cioè appiattimento dell'affettività, alogia, abulia.

Nota È richiesto un solo sintomo del Criterio A se i deliri sono bizzarri, o se le allucinazioni consistono di una voce che continua a commentare il comportamento o i pensieri del soggetto, o di due o più voci che conversano tra loro.

- B. Disfunzione sociale/lavorativa: per un periodo significativo di tempo dall'esordio del disturbo, una o più delle principali aree di funzionamento come il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé si trovano notevolmente al di sotto del livello raggiunto prima della malattia (oppure, quando l'esordio è nell'infanzia o nell'adolescenza, si manifesta un'incapacità di raggiungere il livello di funzionamento interpersonale, scolastico o lavorativo prevedibile).
- C. Durata: segni continuativi del disturbo persistono per almeno 6 mesi. Questo periodo di 6 mesi deve includere almeno 1 mese di sintomi (o meno se trattati con successo) che soddisfino il Criterio A (cioè, sintomi della fase attiva), e può includere periodi di sintomi prodromici o residui. Durante questi periodi prodromici o residui, i segni del disturbo possono essere manifestati soltanto da sintomi negativi o da due o più sintomi elencati nel Criterio A presenti in forma attenuata (per es., convinzioni strane, esperienze percettive inusuali).
- D. Esclusione dei Disturbi Schizoaffettivo e dell'Umore: il Disturbo Schizoaffettivo e il Disturbo dell'Umore Con Manifestazioni Psicotiche sono stati esclusi poiché: (1) nessun Episodio Depressivo Maggiore, Maniacale o Misto si è verificato in concomitanza con i sintomi della fase attiva; (2) oppure, se si sono verificati episodi di alterazioni dell'umore durante la fase di sintomi attivi, la loro durata totale risulta breve relativamente alla durata complessiva dei periodi attivo e residuo.
- E. Esclusione di sostanze e di una condizione medica generale: il disturbo non è dovuto agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una sostanza di abuso, un farmaco) o a una condizione medica generale.
- F. Relazione con un Disturbo Pervasivo dello Sviluppo: se c'è una storia di Disturbo Autistico o di altro Disturbo Pervasivo dello Sviluppo, la diagnosi addizionale di Schizofrenia si fa soltanto se sono pure presenti deliri o allucinazioni rilevanti per almeno un mese (o meno se trattati con successo).

Positive symptoms

- **Hallucinations**

Auditory. It can sound like one voice or many. They might whisper, murmur

Visual. Someone might see lights, objects, people, or patterns

Olfactory and gustatory. This can include good and bad smells and tastes

Tactile. Feeling of things moving on your body, like hands or insects

- **Delusions.** The person affected might think someone is trying to control his brain Types of delusions include:

Persecutory delusions. Someone is after being stalked, hunted, framed, or tricked

Referential delusions. Believe that public forms of communication are a special message just for them

Somatic delusions. Center on the body. The person thinks they have a terrible illness or bizarre health problem like worms under the skin

Religious delusions. Special relationship with a deity

Grandiose delusions. Consider themselves a major figure on the world stage

- **Confused thoughts and disorganized speech.** Hard time organizing thoughts, words make no sense

- **Trouble concentrating**

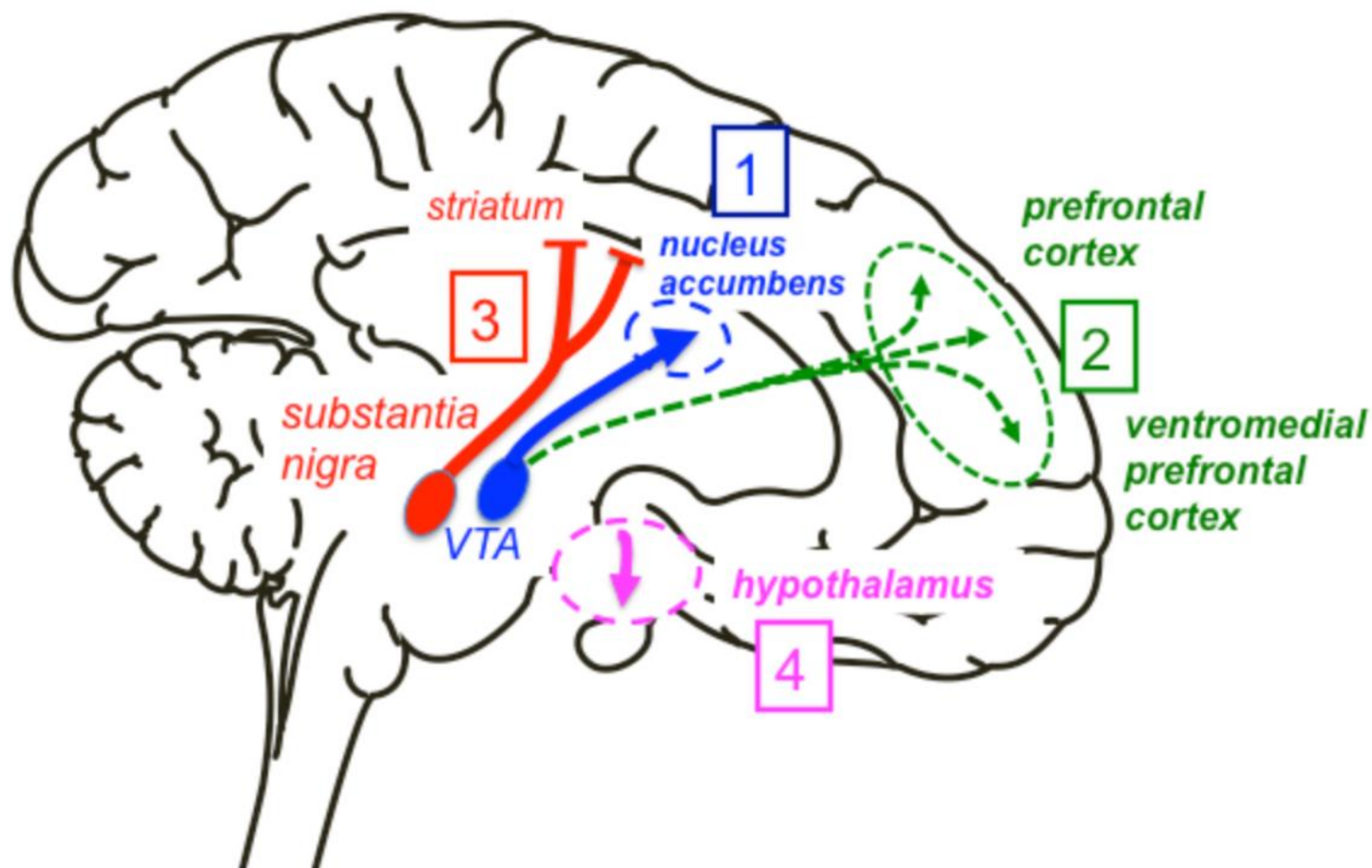
- **Movement disorders.** Make the same movements over and over again or catatonic.

Negative symptoms

- **Mental function.** Absence or lack of mental function involving thinking and perception
- **Lack of pleasure.** Not seem to enjoy anything anymore, anhedonia
- **Trouble with speech.** Not show any feelings, alogia
- **Flattening.** Their voice can sound flat, like they have no emotions
- **Withdrawal.** No longer making plans with friends or becoming a hermit, apathy
- **Struggling with the basics of daily life.** They may stop bathing or taking care of themselves
- **No follow-through.** Trouble staying on schedule or finishing what they start, avolition

Dopaminergic Hypothesis

Four Dopamine Pathways & Schizophrenia



- 1) Mesolimbic (SCZ - increase in DA causes positive symptoms)
- 2) Mesocortical (SCZ – DA hypoactivity: negative & cognitive & and affective symptoms)
- 3) Nigrostriatal (Drugs - EPS & TD drug side effects)
- 4) Tuberohypophyseal (Drugs - hyperprolactinemia side effects)

Dopaminergic Hypothesis

PRO

- Amphetamine induces psychotic symptoms
- Antipsychotics are antagonists D2R

CONTRA

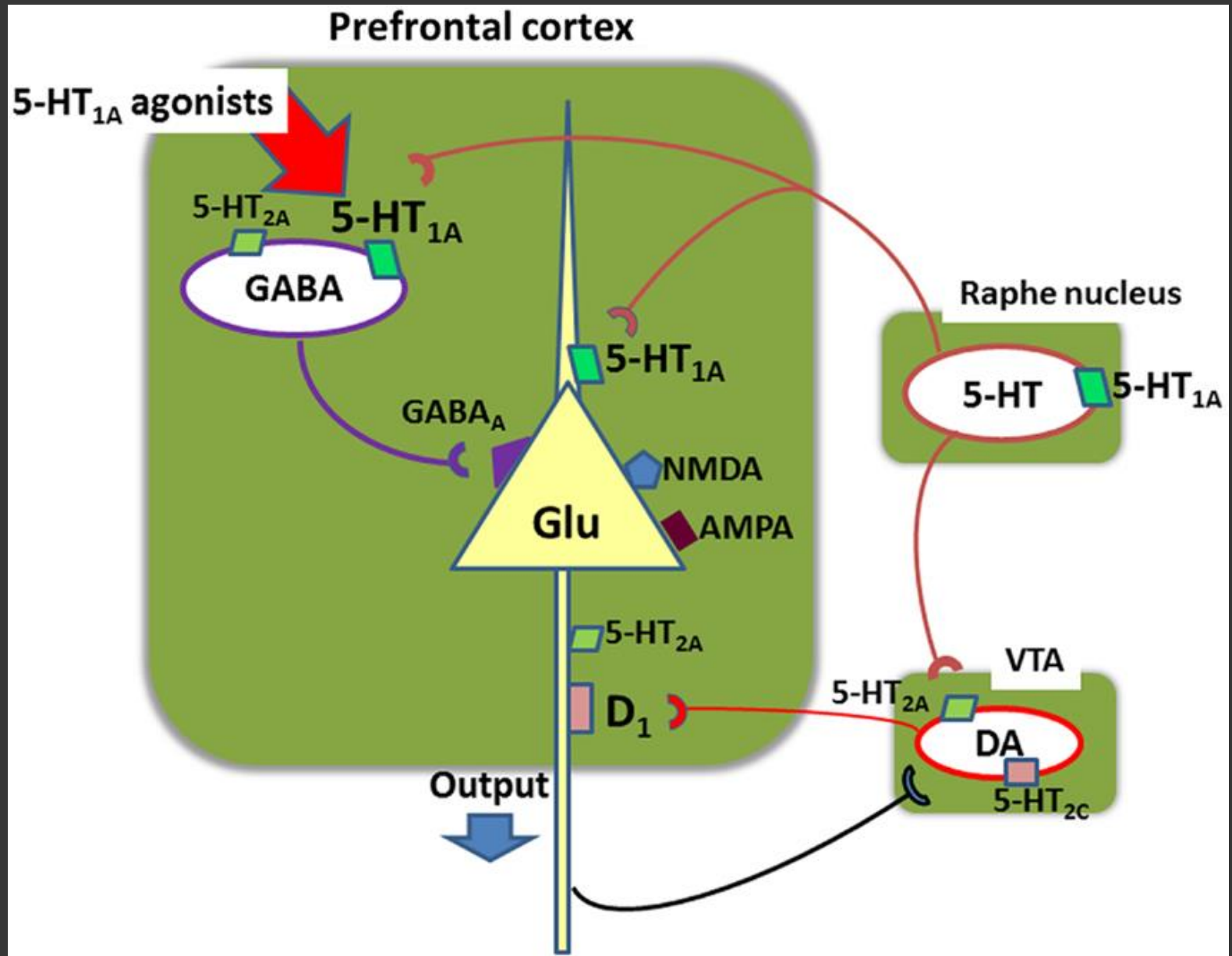
- % no responders
- not effective on negative symptoms

Serotoninergetic Hypothesis

Serotonergic Hypothesis

Evidence

- 5-HT₂ agonists are hallucinogenic (mescalina, LSD).
R 2A and 2C
- Alteration in 5HTR in schizophrenic patients
- Antagonism of 5HTR contrasts psychosis
- Atypical antipsychotic drugs are inverse agonists of 5HT_{2A} receptors and are effective on negative symptoms



5HT_{2A} receptors modulate the release of dopamine, norepineprine, glutamate, GABA and acetylcholine in the cortex, limbic areas and striatum. **5HT_{2C}** inhibits dopamine release

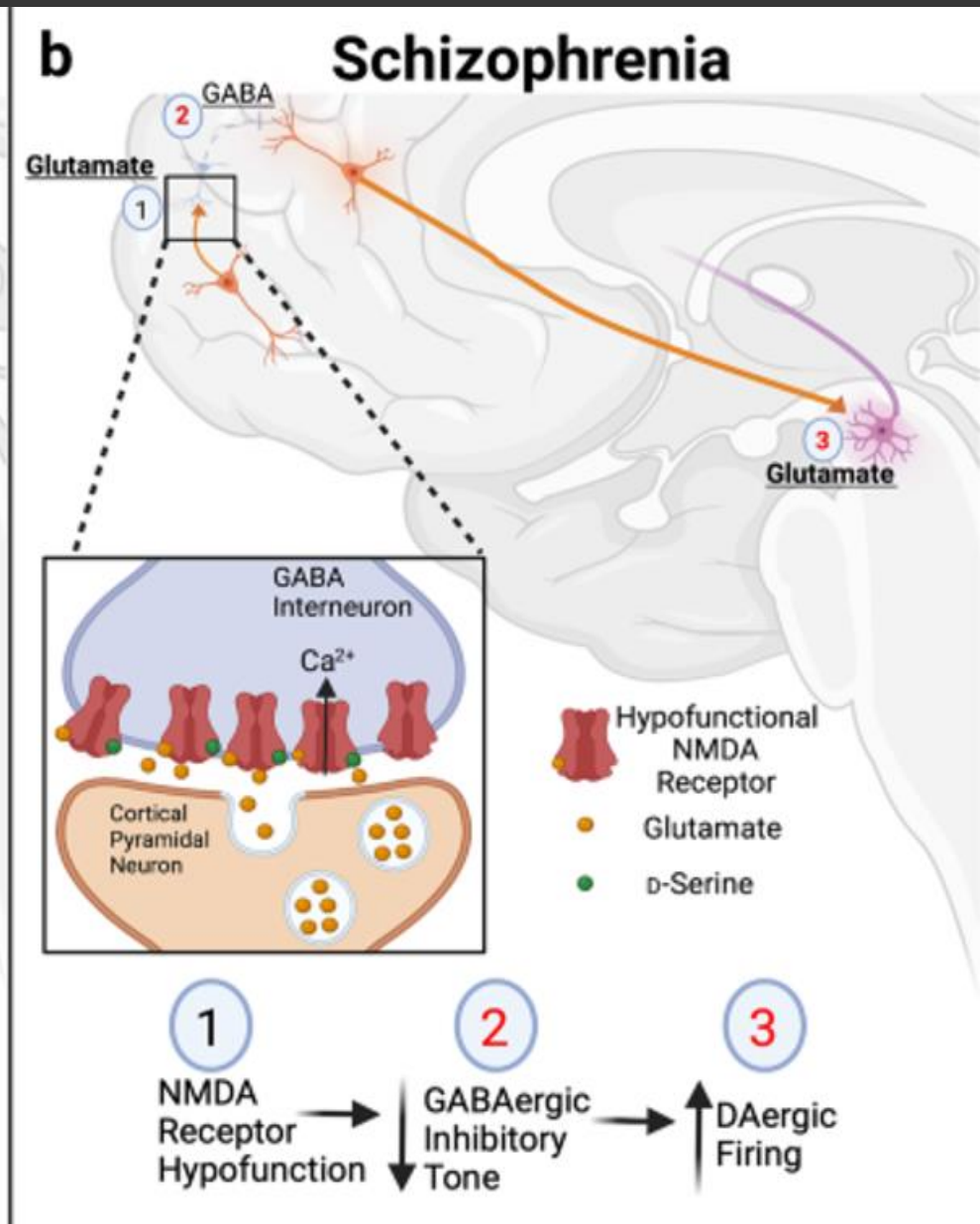
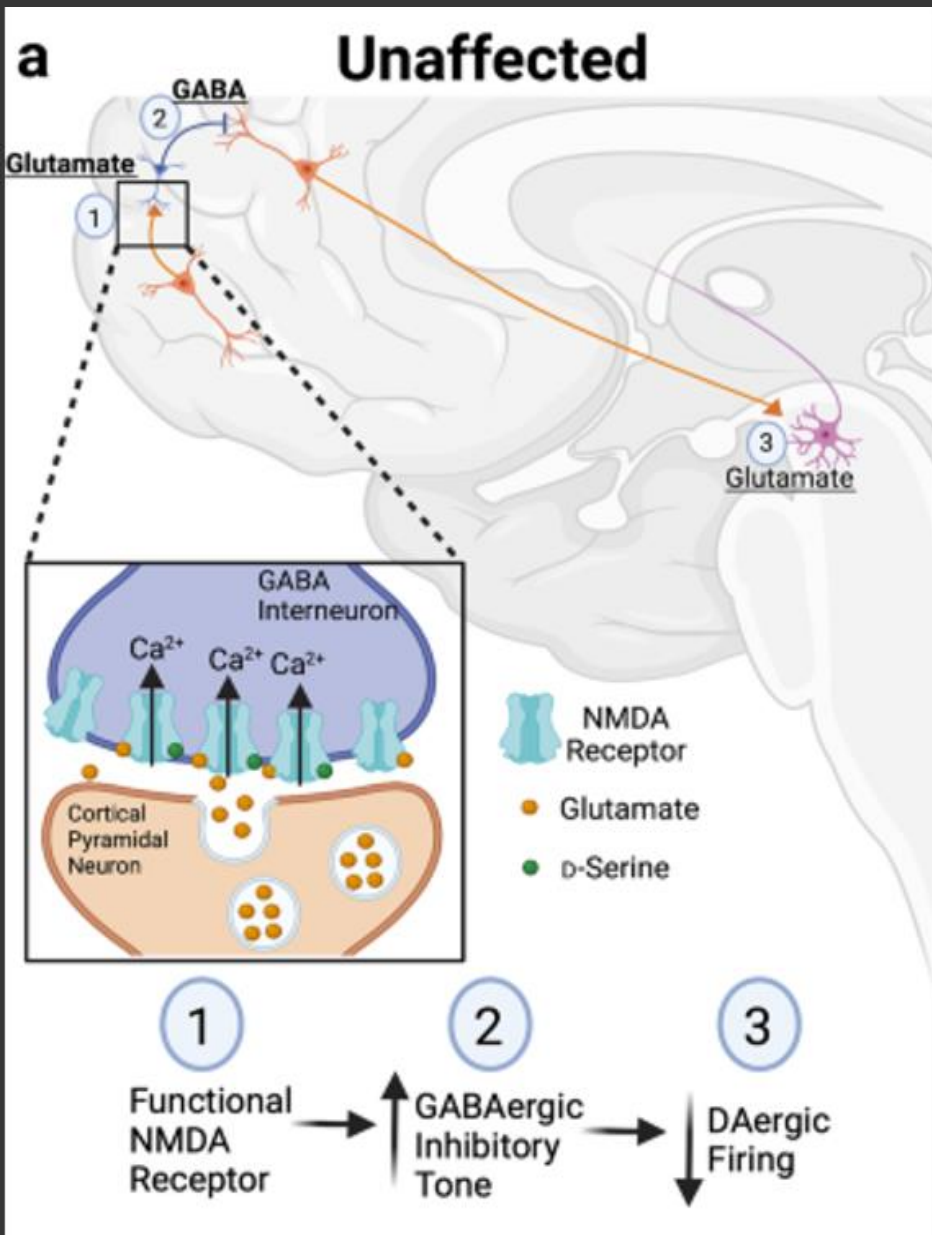
Glutamatergic Hypothesis

Glutamatergic Hypothesis

Evidence

- Structural Alterations in CTX where Glu is abundant
- Reduced glutamate concentrations and expression of glutamate receptors in CTX in schizophrenic
- Phencyclidine and Ketamine produce psychotic symptoms are glutamate (NMDA) antagonists

Hypofunction of NMDA-R





storia

La rivoluzione psicofarmacologica

> **J** John Cade (qui ritratto al centro): Soprintendente dell'ospedale psichiatrico di Bundoora in Australia scopre nel 1949 le proprietà antimaniche del litio. Sulla sinistra Povl Christian Baastrup. Alla destra di Cade Mogens Schou, psichiatra danese, col ti deve nel 1952 l'introduzione del clorpromazina nel trattamento del disturbo bipolare.

> **D** Mogens Schou

> **C** Henry Laborit. Nel 1951, chirurgo nella marina francese, scopre le proprietà neurolettiche della clorpromazina, studiando sostanze antistaminiche come farmaci per potenziare l'anestesia.

> **D** Psichiatra alla Sorbona. Nel 1952 nota le proprietà euforizzanti dell'iproniazide, una sostanza usata per il trattamento della tubercolosi, che così diventerà il prototipo degli IMAO.

Con a Deniker e subito dopo aver conosciuto la scoperta di Laborit, conduce nel 1952 la prima sperimentazione sull'efficacia della clorpromazina. Gli studi di Delay e Deniker segnano l'introduzione della clorpromazina in clinica psichiatrica, rivoluzionando il trattamento della schizofrenia, le condizioni di vita e i metodi di intervento negli ospedali psichiatrici.

> **P** Pierre Deniker. Nel 1952, introduce con Delay l'uso della clorpromazina nel trattamento dei disturbi psicotici. Qui ritratto con Leo Hollister, medico californiano, tra i primi a studiare le potenzialità terapeutiche della reserpina.

> **F** In una foto di gruppo alcuni tra i mostri sacri della psicofarmacologia. Dall'alto in basso e da sinistra a destra: I) Barry Blackwell, Pierre Deniker, Frank M. Berger, Paul A.J. Janssen; II) Heinz E. Lehmann, Lathar Kalinowsky, Roland Kuhn, Joel Elkes; I) Harold Himwich, Frank J. Ayd, Jr.

> **S** Jean Thullier. Conduce con Deniker la prima sperimentazione sull'efficacia della clorpromazina in clinica psichiatrica.

> **R** Roland Kuhn. Nel 1957 scopre l'imipramina, primo antidepressivo triciclico, ne illustra le proprietà l'anno successivo in un articolo pubblicato sull'American Journal of Psychiatry dal titolo "The Treatment of Depressive States With G22355 (imipramine HCl)." Si apriva così l'era dello sviluppo degli antidepressivi.

Henry Laborit: 1951
Chlorpromazine
Jean Delay: 1952
iproniazide (IMAO)

Pierre Deniker: 1952
chlorpromazine
Leo Hollister: 1955
reserpine

John Cade
antimanic properties
of lithium 1949

Mogens Schou
bipolar disorder
Lithium 1952



1949	John Cade	Discovers the antimanic effects of lithium
December 1950	Paul Charpentier	Synthesis of chlorpromazine
December 1951	Sigwald e Bouttier	First use of chlorpromazine in patients
March 1952	Hamon et al.	First published report on the efficacy of chlorpromazine
May 1952	Jean Delay & Pierre Deniker	First systematic evaluation of the clinical efficacy of chlorpromazine
1952	Selikoff	Discovery of the antidepressant properties of isoniazide
1954	Steck e Thiebaut	First report of parkinsonism induced by chlorpromazine
1955	Leo Hollister ,Nathan Kline	Reserpine
1954		Methylphenidate
1954	Frank Berger	Meprobamate
1955	Rolan Kuhn	Imipramine
1955	Jean Delay	Introduction of the term «neuroleptic»
1956	Frank Ayd	Identification of dystonia induced by chlorpromazine
1957	Nathan Kline	Introduction of IMAO in pharmacotherapy for schizophrenia
1957	Lowell Randall	Behavioural effects of benzodiazepines
1958	P.V. Petersen	Tioxanthenes
1958	Paul Janssen	Haloperidol
1959	Sigwald et al.	Identification of tardive dyskinesia
1959		Clozapine
1960	Cohen e Tobin	Anxiolytic effects of chlordiazepoxide

Therapeutic uses of antipsychotic drugs

Schizophrenia, psychotic depression, hyperactive psychotic states, mania, dementia (i.e. in AD)

Chorea of Huntington's Disease (haloperidol)

Antiemetics (phenothiazines)

Efficacy

About 70% of patients respond to treatment

Scarcely effective on negative symptoms (emotional flattening, social withdrawal)

Classification of antipsychotic drugs

- Main categories are:
 - classical *'typical'* antipsychotics (e.g. chlorpromazine, haloperidol, fluphenazine, thioridazine, flupenthixol, clopenthixol)
 - recent *'atypical'* antipsychotics (e.g. clozapine, risperidone, sertindole, quetiapine)
- Distinction between typical and atypical groups is not clearly defined, but rests on:
 - receptor profile
 - incidence of extrapyramidal side-effects (less in atypical group)
 - efficacy in treatment-resistant group of patients
 - efficacy against negative symptoms.

**NEUROLETTICI
TIPICI
(potenza bassa)**

- *Clorpromazina*
- *Proclorperazina*

**NEUROLETTICI
TIPICI
(potenza elevata)**

- *Aloperidolo*
- *Flufenazina*
- *Pimozide*
- *Tiotixene*

**NEUROLETTICI
ATIPICI**

- *Aripiprazolo*
- *Clozapina*
- *Olanzapina*
- *Quetiapina*
- *Risperidone*
- *Ziprasidone*

Chlorpromazine: largactil
Thioridazine: melleril

Haloperidol: serenase

Clozapine : leponex
Olanzapine: zyprexa
Quetiapine: seroquel
Risperidone: risperdal
Cariprazine: vraylar

Classes of antipsychotic drugs

Phenothiazines: *chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, perphenazine*

Tioxanthenes: *flupentixol, tiotixene*

Butyrophenones and similar: *haloperidol*

Diphenylbutylpiperidines: *pimozide*

Benzamides: *sulpiride, amisulpride, eticlopride, raclopride, remoxipride*

Dibenzazepines: *clozapine, olanzapine, quetiapine, loxapine*

Other heterocyclic compounds: *fluperlapine, risperidone, ziprasidone, aripiprazole*

Tabella 20.1. Potenze di alcuni farmaci antipsicotici nei confronti dei recettori per diversi neurotrasmettitori e vie metaboliche per alcuni degli antipsicotici più utilizzati.

ANTIPSIKOTICI	DOPAMINA	SEROTONINA			5HT/D ₂	DOPAMINA		MUSCARINICO	ADRENERGICO		ISTAMINA	VIE METABOLICHE
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}		D ₁	D ₄	M ₁	α _{1A}	α _{2A}	H ₁	
1. Tipici												
Clorpromazina	3,6	2120	3,6	16	1	76	12	32	0,3	250	3,1	Debole inibitore del CYP2D6 e induce anche il proprio metabolismo. I livelli si riducono del 25-33% dalla prima alla terza settimana di trattamento.
Tioridazina	8,0	140	28	53	3,5	94	6,4	13	3,2	130	16	
Flufenazina	0,8	1000	3,2	990	3,9	17	29	1100	6,5	310	14	
Perfenazina	0,8	420	5,6	130	7,4	37	40	1500	10	810	8,0	
Cis-tiotixene	0,7	410	50	1360	72	51	410	> 10.000	12	80	8	
Aloperidolo	1,2	2100	57	4500	47	120	5,5	> 10.000	12	1130	1700	Numerosi enzimi del citocromo P450, soprattutto 2D6 e 3A4, e in misura inferiore 1A2. L'unico metabolita attivo è l'aloiperidolo ridotto, formato ad opera della chetoreduktasi. L'aloiperidolo ridotto è in grado di inibire il 2D6 e può essere riossidato ad aloperidolo.
2. Atipici												
Clozapina	160	120	5,4	9,4	0,03	270	24	6,2	1,6	90	1,1	Numerosi enzimi convertono la clozapina nel metabolita attivo N-desmetil-clozapina. Il contributo medio dei CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 è rispettivamente del 30%, 22%, 6%, 12% e 24%. Il CYP1A2 rappresenta l'isoforma più importante a basse concentrazioni.

Segue Tabella 20.1. Potenze di alcuni farmaci antipsicotici nei confronti dei recettori per diversi neurotrasmettitori e vie metaboliche per alcuni degli antipsicotici più utilizzati.

ANTIPSIKOTICI	DOPAMINA	SEROTONINA			5HT/D ₂	DOPAMINA		MUSCARINICO	ADRENERGICO		ISTAMINA	VIE METABOLICHE
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}		D ₁	D ₄	M ₁	α _{1A}	α _{2A}	H ₁	
Olanzapina	31	2300	3,7	10	0,1	70	18	2,5	110	310	2,2	Subisce sulfossidazione a metabolita attivo, norquetiapina, ad opera del CYP3A4, presenta un t _{1/2} di 12 ore. La Cmax allo stato stazionario e l'AUC della norquetiapina sono circa il 25% e il 50% di quelle della quetiapina.
Quetiapina	380	390	640	1840	2,0	990	2020	37	22	2900	6,9	Subisce sulfossidazione a metabolita attivo, norquetiapina, ad opera del CYP3A4, presenta un t _{1/2} di 12 ore. La Cmax allo stato stazionario e l'AUC della norquetiapina sono circa il 25% e il 50% di quelle della quetiapina.
Sulpiride	6,4	> 10.000	> 10.000	> 10.000	> 1.000	> 10.000	54	> 10.000	> 10.000	> 5.000	> 10.000	
Risperidone	3,2	420	0,2	50	0,05	240	7,3	> 10.000	5,0	16	20	Viene convertito nel metabolita attivo, 9-OH risperidone, da 2D6. Nei soggetti PM per il 2D6 le emivite del risperidone e del 9-OH risperidone sono rispettivamente di 20 e 30 ore.
Aripiprazolo	1,6	6,0	8,7	22	5,0	1200	510	6800	26	74	28	Viene convertito nel suo metabolita attivo, deidroariprazolo, da 2D6 e 3A4. Il metabolita attivo ha un'emivita più lunga rispetto al prodotto di partenza (75 contro 94 ore) e rappresenta il 40% dell'AUC allo stato stazionario.

I valori corrispondono alle costanti di inibizione (K_i, nM) da studi di binding radiorecettoriali. I farmaci sono ordinati per affinità decrescente verso i recettori D₂. Il rapporto 5-HT_{2A}/D₂ è indicativo della preferenza per i recettori D₂ verso i recettori 5-HT_{2A}. Modificata da: Goodman & Gilman's, Pharmacological basis of therapeutics, McGraw-Hill 2011. PM

Clinical efficacy of antipsychotic drugs



- Antipsychotic drugs are effective in controlling symptoms of acute schizophrenia, when large doses may be needed.
- Long-term antipsychotic treatment is often effective in preventing recurrence of schizophrenic attacks, and this is a major factor in allowing schizophrenic patients to lead normal lives.
- Depot preparations are often used for maintenance therapy.
- Antipsychotic drugs are not generally effective in improving negative schizophrenic symptoms, though newer drugs are claimed to relieve these symptoms.
- Approximately 40% of chronic schizophrenic patients are poorly controlled by antipsychotic drugs; clozapine may be effective in some of these 'antipsychotic-resistant' patients.
- There are small, if any, overall differences in efficacy between different antipsychotic drugs, though side-effects differ significantly.

Different phases of treatment

-Acute phase

From a few days to 8 weeks

Remission of psychotic symptoms

-Second phase

From 2 to 6 months

To prevent relapsing

-Maintenance

From 6 months to 1 year

Prevent new episodes

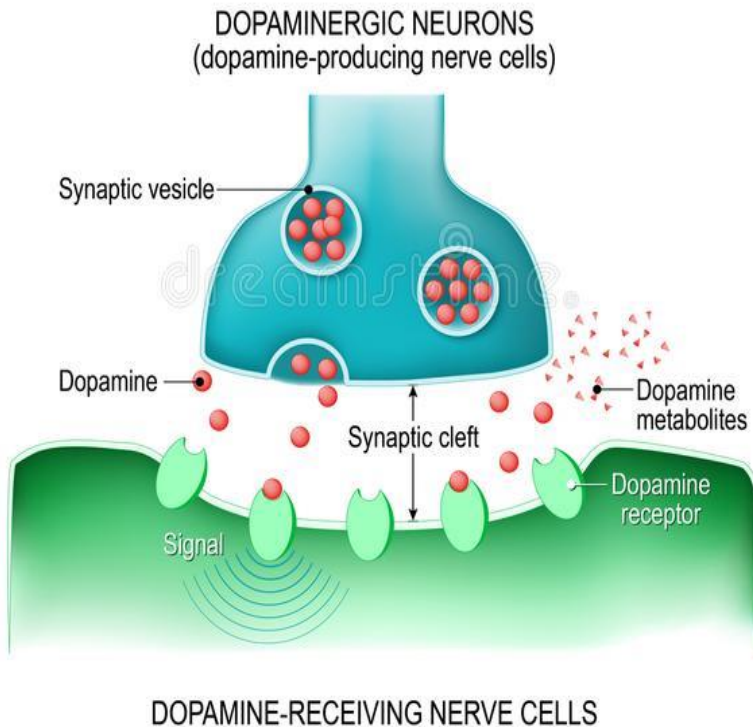
Mechanism of action of antipsychotic drugs

Typical antipsychotics

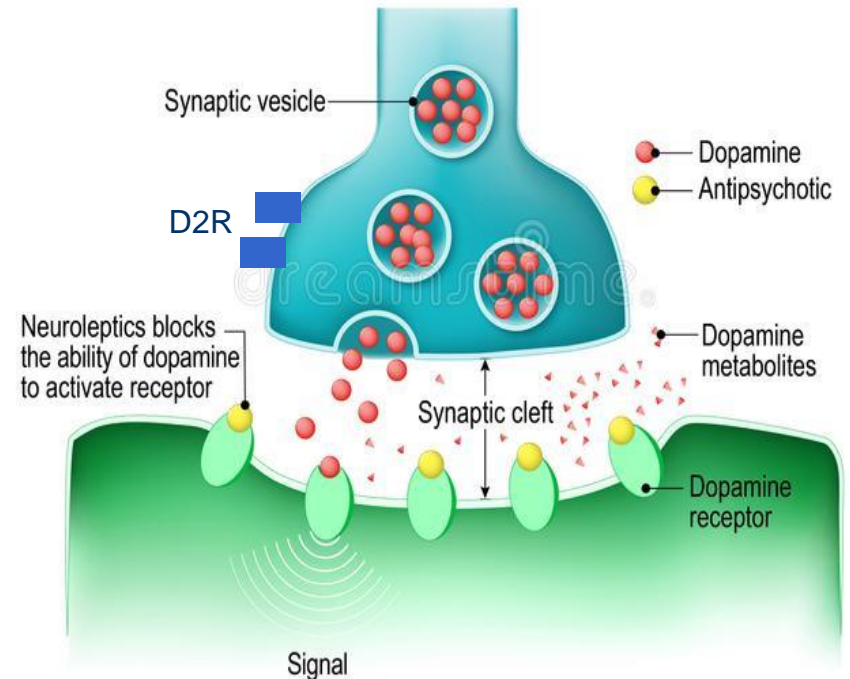
Initial increase in electrical activity of dopaminergic neurons (compensatory response mediated by the antagonism of presynaptic receptors)

After 2-3 weeks the therapeutic effects becomes evident

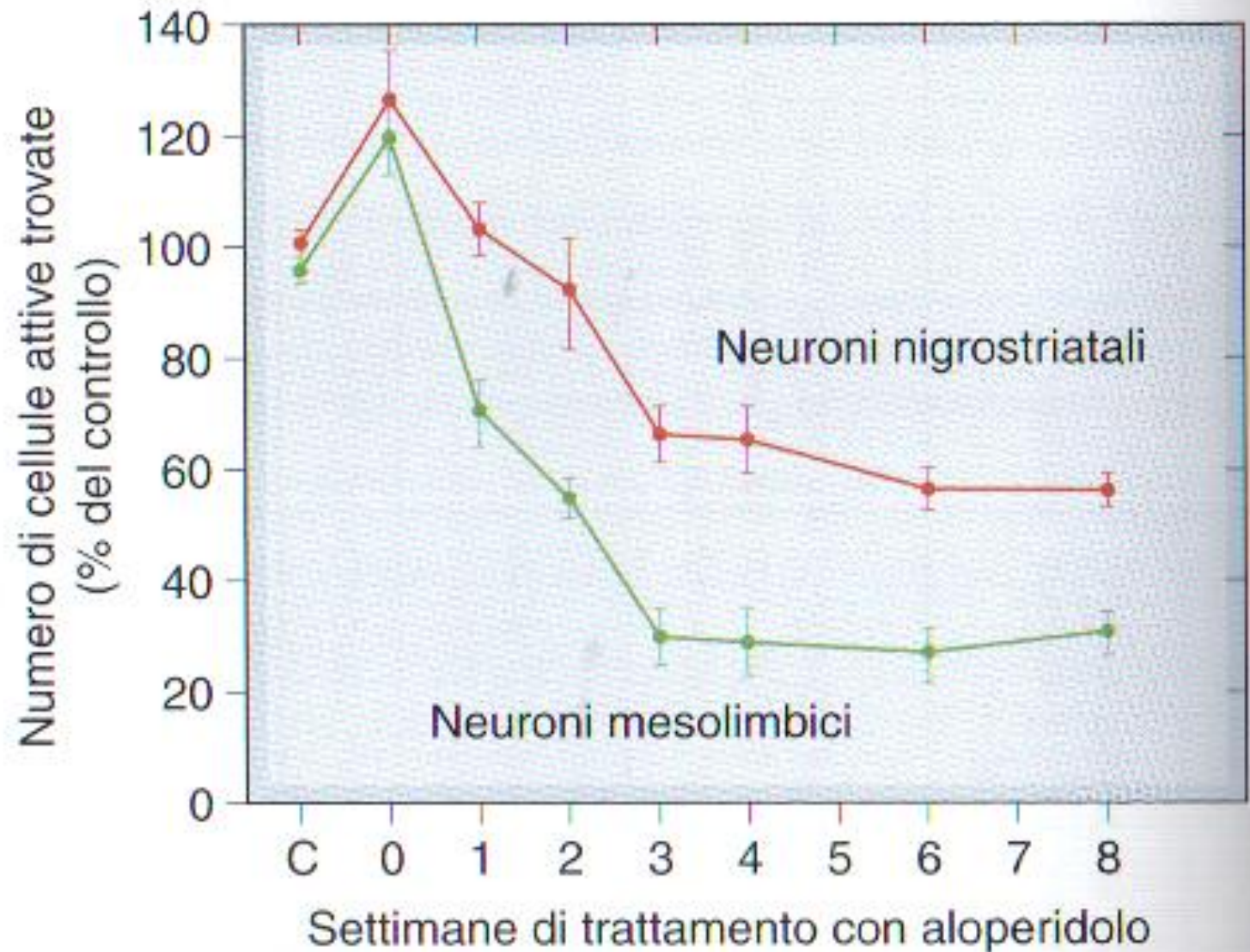
DOPAMINE



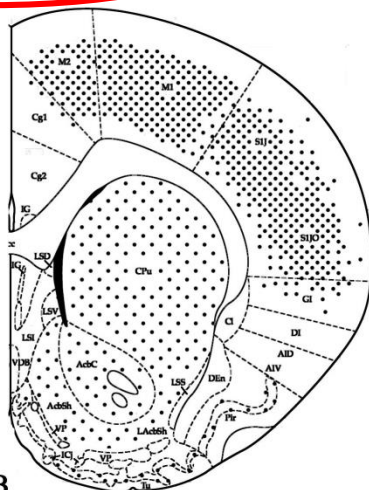
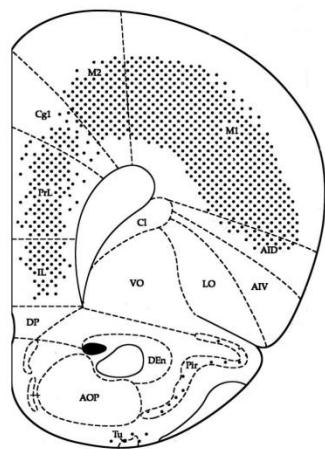
NEUROLEPTICS



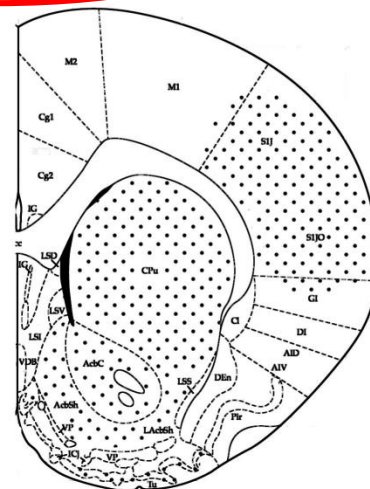
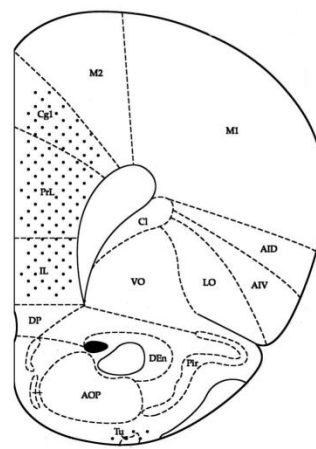
Effects of chronic treatment with haloperidol on the firing of dopaminergic neurons



D4 RECEPTOR DISTRIBUTION



D5 RECEPTOR DISTRIBUTION

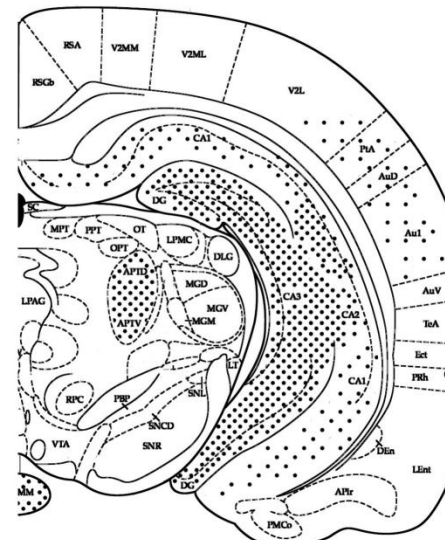
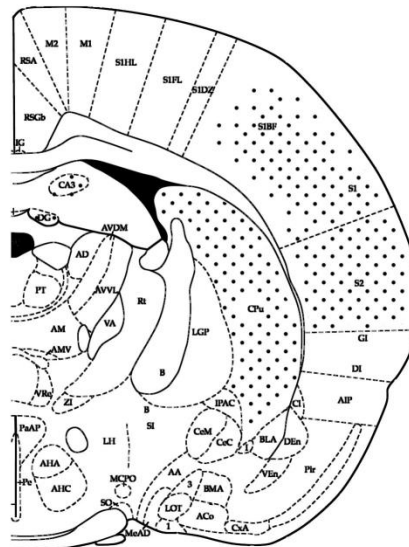
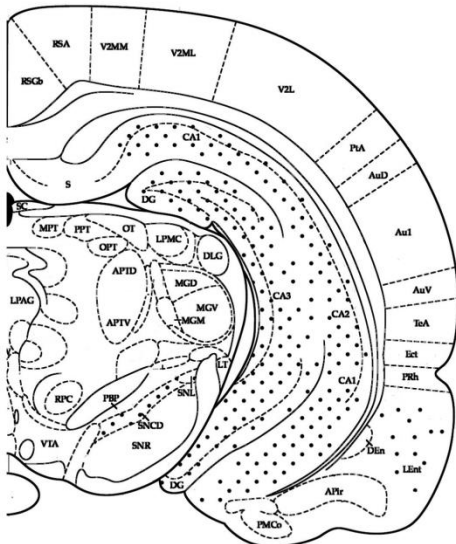
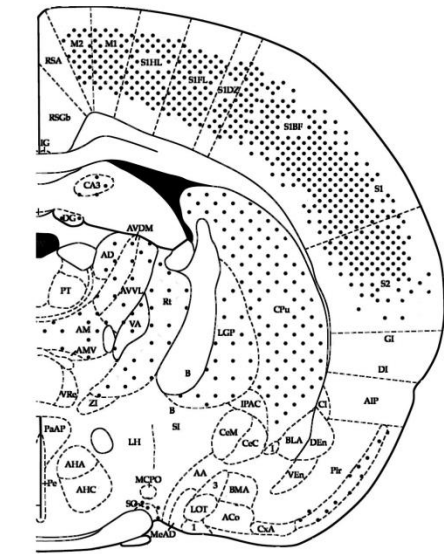


A

B

A

B



C

D

C

D

Effects of the antagonism of dopaminergic receptors

System:

Effects:

Nigro-striatal

Extrapyramidal effects

Meso-cortico-limbic

Antipsychotic effects

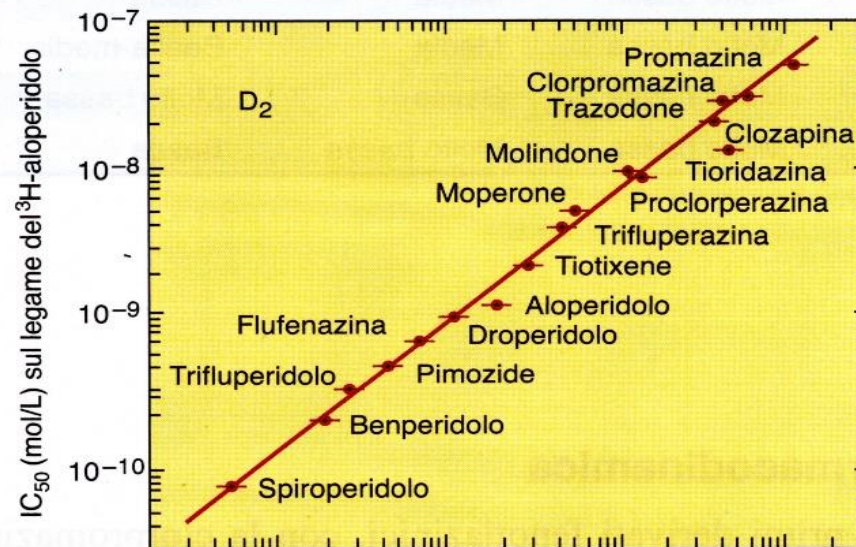
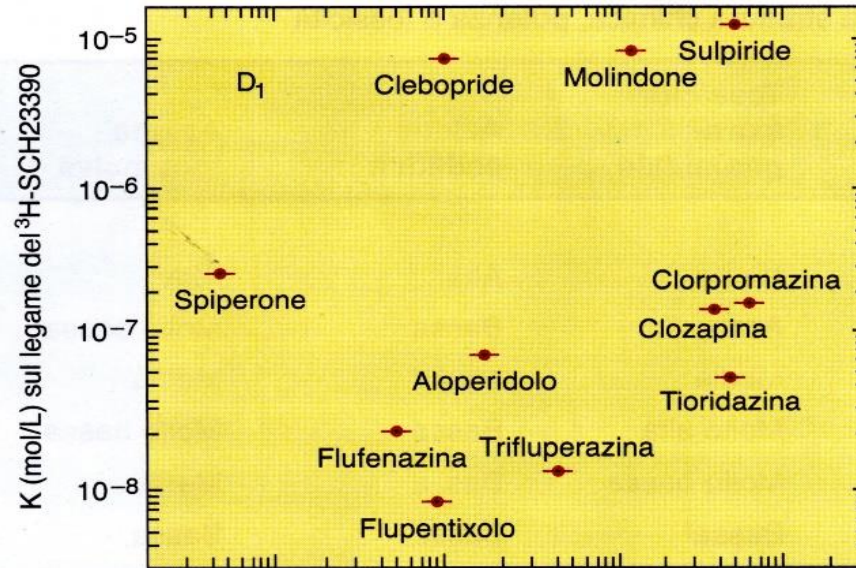
Tubero-infundibular

Hyperprolactinemia

CTZ

Antiemetic effect

Correlation between clinical potential of antipsychotic drugs and their affinity towards D₂ receptors

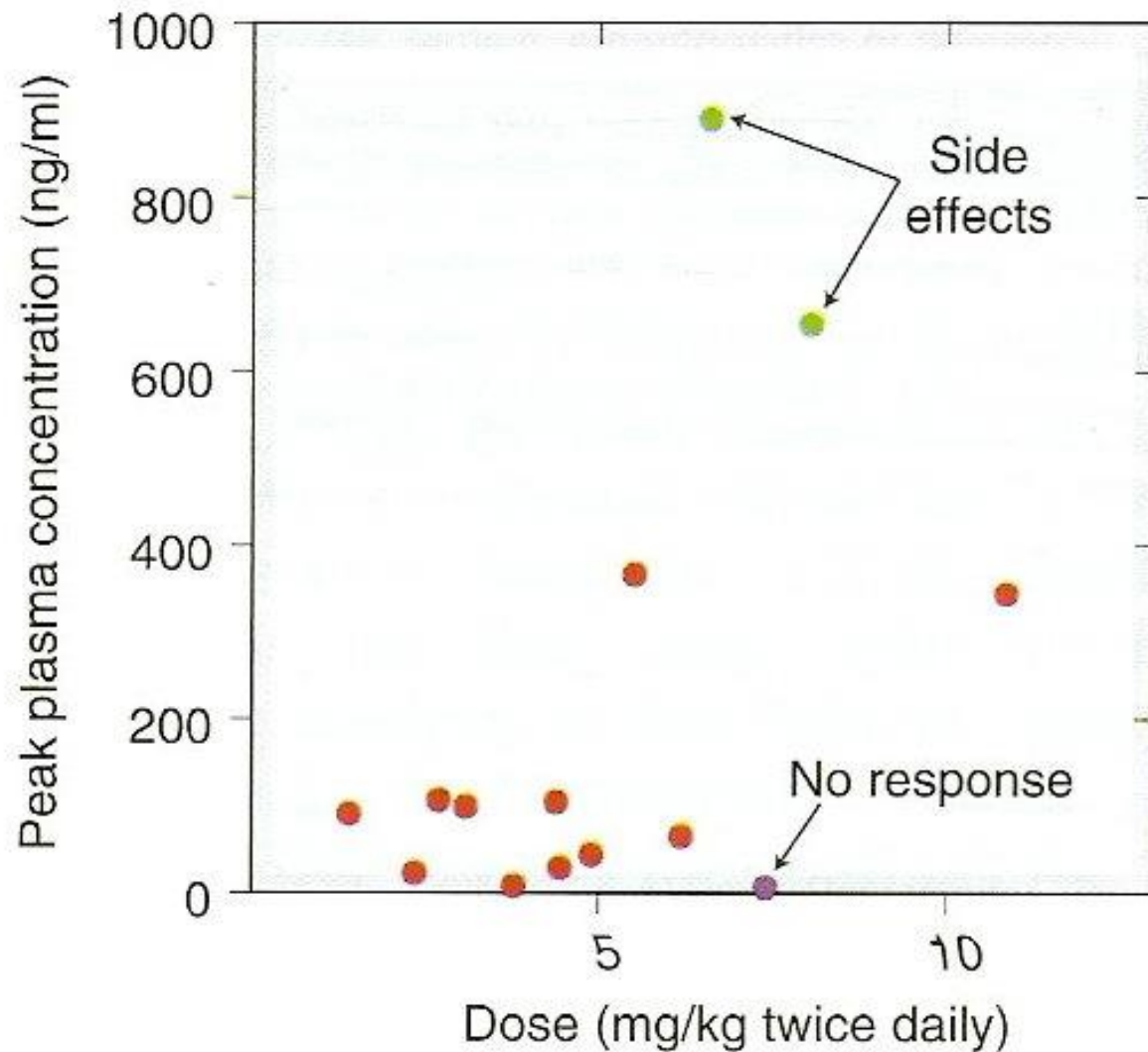


Ambito terapeutico e dose clinica media per il controllo della schizofrenia (mg/die)

Receptor occupancy

<i>Haloperidol</i>	> 75% of D2R in striatum (extrapyramidal side effects)
<i>Clozapine</i>	40-50% of D2R in striatum; 70-90% of 5HT2R in CTX
<i>Quetiapine</i>	40-50% of D2R in striatum; 50-70% of 5HT2R in CTX
<i>Olanzapina</i>	50-90% of D2R in striatum; 80-100% of 5HT2R in CTX antimuscarinic properties (reduced incidence of extrapyramidal side effects)
<i>Risperidone</i>	50-90% of D2R in striatum; 80-100% of 5HT2R in CTX

Interindividual variability in the relationship between dose and plasma concentration of *chlorpromazine* in schizophrenic patients



Half-life of the most commonly used antipsychotic drugs (*hours*)

<i>Haloperidol</i>	12-36 (24)
<i>Chlorpromazine</i>	8-35 (24)
<i>Clozapine</i>	4-66 (12)
<i>Quetiapine</i>	6
<i>Olanzapine</i>	20-54 (30)
<i>Pimozide</i>	29-111 (55)
<i>Risperidone</i>	20-24

Pharmacological interactions

Tab. IV.3.4 Interazioni tra neurolettici ed altri farmaci.

Composto	Effetto
★ Anticolinergici	Potenziamento degli effetti anticolinergici centrali e periferici
★ Alcool, Barbiturici, BDZ, Antidepressivi	Eccessiva sedazione
Litio	Neurotossicità
Antiacidi	Riduzione dell'assorbimento dei neurolettici
Difenilidantoina	Inibizione del metabolismo della difenilidantoina e aumento della sua tossicità

Counteraction of the effects of L-DOPA

- ★ Chlorpromazine: (+ potentiates the effects of antihistamine drugs and analgesia induced by morphine)
- ★ Clozapine, thioridazine (tachycardia, mental confusion, delirium)

Side effects

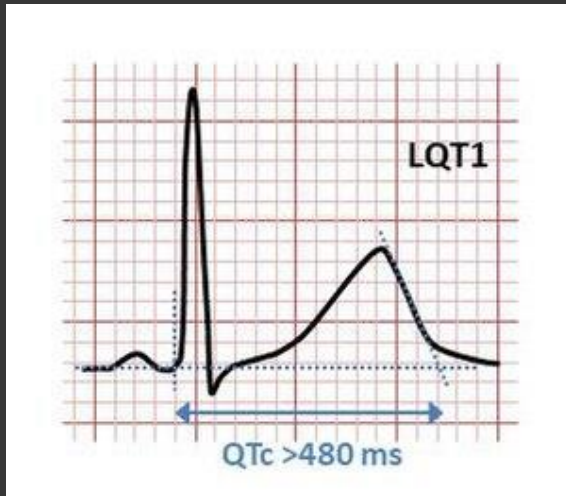
Non-motor side effects of antipsychotic drugs

- apathy

- reduced ability to take initiatives

- blunted affectivity

- slowness in responding



Prolungation of QT interval (aritmia)

TREMORI

IPOTENSIONE POSTURALE

STIPSI

RITENZIONE URINARIA

CONFUSIONE

DISFUNZIONE SESSUALE

Antipsychotic-induced motor disturbances

- Major problem of antipsychotic drug treatment.
- Two main types of disturbance occur:
 - acute, reversible dystonias and Parkinson-like symptoms
 - slowly developing tardive dyskinesia, often irreversible.
- Acute symptoms comprise involuntary movements, of tremor and rigidity, and are probably the direct consequence of block of nigrostriatal dopamine receptors.
- Tardive dyskinesia comprises mainly involuntary movements of face and limbs, appearing after months or years of antipsychotic treatment. It may be associated with proliferation of dopamine receptors in corpus striatum. Treatment is generally unsuccessful.
- Incidence of acute dystonias and tardive dyskinesia is less with atypical antipsychotics, and particularly low with clozapine. This may reflect relatively strong muscarinic receptor block with these drugs, or a degree of selectivity for the mesolimbic, as opposed to the nigrostriatal, dopamine pathways.

EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS OF HALOPERIDOL (ANTIPSYCHOTICS)

EXTRAPYRAMIDAL (NEUROLOGICAL) SYMPTOMS

ACUTE DYSTONIA

'Acute' means **'early'**
- occurs **1-5 days**
after drug initiation

Uncontrolled muscle spasms mostly over face, tongue, neck

PARKINSONISM

Occurs **1-4 weeks**
after drug initiation

Parkinsonian features - rigidity, bradykinesia, tremor

AKATHESIA

Occurs **5-60 days**
after drug initiation

Restlessness, irresistible desire to move around

NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

Occurs **weeks to months**
after drug initiation

Muscle rigidity, fever, unstable BP, myoglobinemia

TARDIVE DYSKINESIA

'Tardive' means **'late'**
- **months to years**
after drug initiation

Involuntary painless movements of face & upper limbs

Characteristics of antipsychotic drugs

Drug	Receptor affinity						Main side-effects				Notes
	D ₁	D ₂	α-adr	H ₁	mACh	5-HT ₂	EPS	Sed.	Hypo.	Other	
Classical											
<u>Chlorpromazine</u>	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	Increased prolactin (gynaecomastia) Hypothermia Anticholinergic effects Hypersensitivity reactions Obstructive jaundice	Phenothiazine class Fluphenazine, trifluoperazine are similar, but: <ul style="list-style-type: none"> do not cause jaundice less hypotension more EPS Fluphenazine available as depot preparation
Thioridazine	+	++	+++	+	++	++	+	++	++	As chlorpromazine, but does not cause jaundice	Phenothiazine class First drug with lower EPS tendency
<u>Haloperidol</u>	+	+++	++	-	±	+	+++	-	++	As chlorpromazine, but does not cause jaundice Fewer anticholinergic side-effects	Butyrophenone class Widely used antipsychotic drug Strong EPS tendency
Flupenthixol	++	+++	++	++	-	+++	++	+	+	Increased prolactin (gynaecomastia) Restlessness	Clopenthixol is similar Available as depot preparations
Atypical											
Sulpiride	-	+++	-	-	-	-	+	+	-	Increased prolactin (gynaecomastia)	Benzamide class Selective D ₂ /D ₃ antagonist Less EPS than haloperidol Poorly absorbed. Remoxipride and pimozide (long acting) are similar
<u>Clozapine</u>	++	++	++	++	++	+++	-	++	+	Risk of agranulocytosis (~1%): regular blood counts required Seizures Sedation Salivation Anticholinergic side-effects Weight gain	Dibenzodiazepine class Potent antagonist at D ₄ -receptors No EPS Shows efficacy in "treatment-resistant" patients Effective against negative and positive symptoms Olanzapine is similar, without risk of agranulocytosis
<u>Risperidone</u>	-	++	++	++	++	+++	+	++	+	Weight gain EPS at high doses Hypotension	Significant risk of EPS ? Effective against negative symptoms Potent on D ₄ -receptors
Sertindole	-	++	++	-	-	+++	+	+	++	Ventricular arrhythmias (ECG checks advisable) Weight gain Nasal congestion	Long plasma half-life (~3 days) ? Effective against negative symptoms
Quetiapine	-	+	+++	+	+	+	+	++	++	Tachycardia Agitation Dry mouth Weight gain	Novel type, acting mainly on α-adrenoceptors Not yet fully evaluated

D_{1/2}, types of dopamine receptor; EPS, extrapyramidal side-effects; Sed., sedation; Hypo., hypotension; adr, adrenoceptor; mACh, muscarine acetylcholine; ECG, electrocardiograph.

Metabolic syndrome induced by treatment with atypical antipsychotic drugs

Weight gain

Abdominal obesity

Reduced levels of HDL

Increased levels of triglycerides

Insulin-resistant hyperglycemia

Hypertension

Parkinsonism induced by neuroleptic drugs - 1

■ Criteri di ricerca per G21.1 Parkinsonismo Indotto da Neurolettici [332.1]

- A. Uno (o più) dei seguenti segni o sintomi si sono sviluppati in relazione all'uso di qualche farmaco neurolettico:
- 1) tremore parkinsoniano (cioè un tremore grossolano, ritmico, che si manifesta a riposo, con una frequenza da 3 a 6 cicli al secondo, e che riguarda gli arti, la testa, la bocca o la lingua)
 - 2) rigidità muscolare parkinsoniana (cioè rigidità a "ruota dentata" oppure rigidità continuativa a "tubo di piombo")
 - 3) acinesia (cioè riduzione delle espressioni mimiche spontanee, della gestualità, dell'eloquio, o dei movimenti del corpo)
- B. I sintomi del Criterio A si sviluppano entro alcune settimane dall'inizio o dall'aumento del dosaggio di qualche farmaco neurolettico, oppure dalla riduzione di un medicamento usato per curare (o prevenire) i sintomi extrapiramidali acuti (per es., le sostanze anticolinergiche).

Parkinsonism induced by neuroleptic drugs - 2

- C. I sintomi del Criterio A non risultano meglio attribuibili ad un disturbo mentale (per es., sintomi catatonici o negativi nella Schizofrenia, rallentamento psicomotorio in un Episodio Depressivo Maggiore). Tra gli indizi che i sintomi potrebbero essere meglio attribuibili a qualche disturbo mentale vanno considerati i seguenti: i sintomi precedono l'esposizione ai farmaci neurolettici, oppure non corrispondono alle caratteristiche di funzionamento del farmaco (per es., non vi è miglioramento a seguito dell'abbassamento della dose o della somministrazione di farmaci anticolinergici).
- D. I sintomi del Criterio A non sono dovuti a una sostanza non neurolettica o a una condizione medica generale o neurologica (per es., malattia di Parkinson, malattia di Wilson). Gli indizi che i sintomi sono dovuti a una condizione medica generale possono essere i seguenti: i sintomi precedono l'esposizione ai farmaci neurolettici, sono presenti segni neurologici focali non giustificati, oppure i sintomi si aggravano nonostante la stabilità del dosaggio farmacologico.