

# Meccanismi neurobiologici nei disturbi d'ansia e del tono dell'umore

## *Neurobiology of anxiety and depression*

G. Biggio

Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze, Università di Cagliari

### Summary

*Neuronal plasticity is the ability of nerve cells to acquire information from the external world and to process them in order to obtain responses adequate to the stimulus. Emotional and pharmacological stimuli as well as hormonal changes induce both morphological and functional modifications of nerve cells, an event appearing as an increase or a decrease in dendritic spines. Alterations of neuronal plasticity have been associated to long-term therapeutic effects of several antipsychotic drugs and to vulnerability to mental illnesses.*

*Pharmacological and pathological adaptive mechanisms contributing to neuronal plasticity include neurogenesis and synthesis of specific trophic factors. The evidence that the neuronal*

*response to a drug translates into rapid and persistent functional modifications focused the attention of researchers on the relevance of prescribed therapy in attaining stable and sustained cerebral levels of the drug. This concept is of paramount importance in order to achieve rapidly a perfect functional equilibrium of the neurons and a better adherence to therapy.*

*In fact, the optimal achievement of these mechanisms will allow a substantial advancement in the development of more effective therapeutic protocols, with greater patient compliance.*

### Key words

*Depression • Neuronal plasticity • Resistance • Cerebral drug concentrations*

### Riassunto

La plasticità neuronale è la capacità delle cellule nervose di acquisire informazioni dall'ambiente esterno e di processarle per ottenere risposte adeguate allo stimolo. Gli stimoli emozionali, farmacologici e le alterazioni delle secrezioni endocrine inducono modificazioni sia a livello morfologico che funzionale delle cellule nervose, fenomeno che si manifesta con un aumento o una diminuzione delle spine dendritiche. Modificazioni della plasticità neuronale sono state associate ad effetti terapeutici a lungo termine di differenti psicofarmaci così come alla vulnerabilità alla patologia mentale. I meccanismi adattativi sia farmacologici che patologici che contribuiscono al fenomeno di plasticità neuronale includono la neurogenesi e la sintesi di specifici fattori trofici.

### Introduzione

La capacità dei neuroni di modificare la propria morfologia e funzione in relazione a stimoli ambientali, endocrini, farmacologici e agli insulti patologici è oggi un fenomeno conosciuto come plasticità neuronale.

La scoperta di alcuni degli eventi molecolari alla base di questo fenomeno, incluse alterazioni funzionali a livello genico, hanno portato ad una vera e propria rivoluzione dei concetti basilari che associano l'attività neuronale all'espressione del fenotipo normale e patologico. Infatti, modificazioni della plasticità cellulare sono state asso-

L'evidenza che la risposta dei neuroni al farmaco si traduce in rapidi e persistenti modificazioni funzionali, ha richiamato l'attenzione dei ricercatori sull'importanza che la terapia prescritta permetta di ottenere livelli cerebrali di farmaco costanti e protratti nel tempo. Questo concetto è di fondamentale importanza per raggiungere rapidamente un perfetto equilibrio funzionale del neurone e una migliore aderenza alla terapia. Il raggiungimento ottimale di questi meccanismi permetterà infatti di ottenere un sostanziale avanzamento nello sviluppo dei protocolli terapeutici più efficaci con una maggiore compliance da parte del paziente.

### Parole chiave

Depressione • Plasticità neuronale • Resistenza • Concentrazioni cerebrali di farmaco

ciate a modelli di apprendimento e memoria, ambiente arricchito, motivazione, esercizio fisico, etc., nonché alla presenza di depressione, ansia, psicosi, agli stessi effetti indotti dai farmaci psicotropi e sostanze d'abuso o da stress psicosociale protratto nel tempo<sup>1,2</sup>.

Uno degli aspetti più affascinanti di questi studi sperimentali è l'evidenza che il fenomeno della plasticità neuronale, regolando l'estensione e/o la ritrazione a livello dei dendriti di quelle formazioni chiamate spine dendritiche può modulare l'aumento o la diminuzione della densità delle sinapsi (Fig. 1).

### Corrispondenza

G. Biggio, Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze, Università di Cagliari, Italia • Email: biggio@unica.it

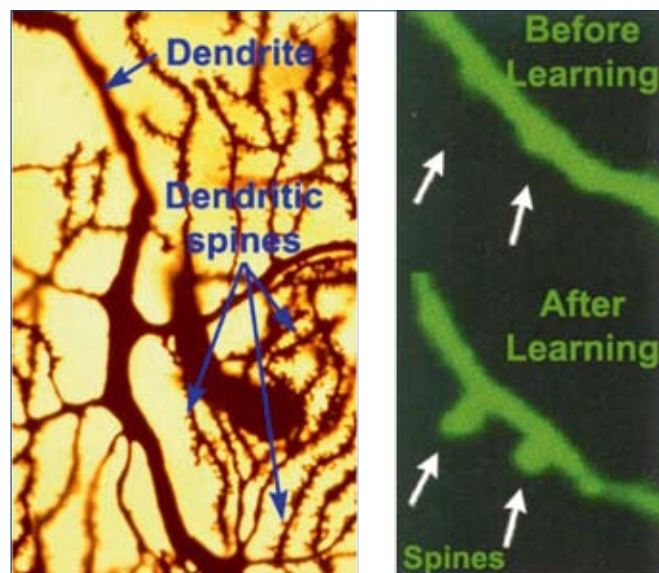
Due condizioni strettamente associate ai meccanismi di plasticità cerebrale sono il fenomeno della neurogenesi, cioè la produzione di nuove cellule, anche nel cervello di un soggetto adulto e, come sopra menzionato la capacità dei neuroni di esprimere spine dendritiche adeguate a garantire le funzioni richieste<sup>3,4</sup>.

La presenza di questi fenomeni è peculiare durante lo sviluppo e si mantiene per tutta la vita, quale fenomeno necessario a garantire le migliori prestazioni del nostro cervello. Questi meccanismi sono sostenuti dall'espressione di specifici fattori trofici, elementi cruciali nel controllo della plasticità neuronale sia durante gli eventi stressanti e/o insulti patologici che durante i trattamenti farmacologici<sup>5</sup>.

L'integrità funzionale delle vie metaboliche che portano alla sintesi dei fattori trofici e alla proliferazione di nuove cellule è considerata infatti un elemento cruciale per garantire sia alla cellula in sviluppo o neoformata che a quella adulta le migliori e immediate risposte adattative. Alterazioni nell'espressione e attività dei geni che regolano la funzione di questi fenomeni conferiscono al cervello capacità di immediato e ottimale adattamento in seguito a stress prolungato, trattamenti farmacologici e input ambientali cronici e possono determinare la soglia di vulnerabilità a sviluppare o slatentizzare i disturbi del tono dell'umore.

## Epigenetica

Nell'ambito delle neuroscienze, un concetto unanimemente condiviso è quello secondo il quale il fenotipo si



**FIGURA 1.** Espressione di spine dendritiche a seguito di un processo di apprendimento. *Dendritic spines are expressed after learning.*

sviluppa come conseguenza dell'interazione dei nostri geni con l'ambiente. Questi studi hanno finora cercato di associare le possibili vulnerabilità alla patologia mentale con presenza di specifici polimorfismi genici che riducono la nostra capacità di adattamento agli stimoli ambientali.

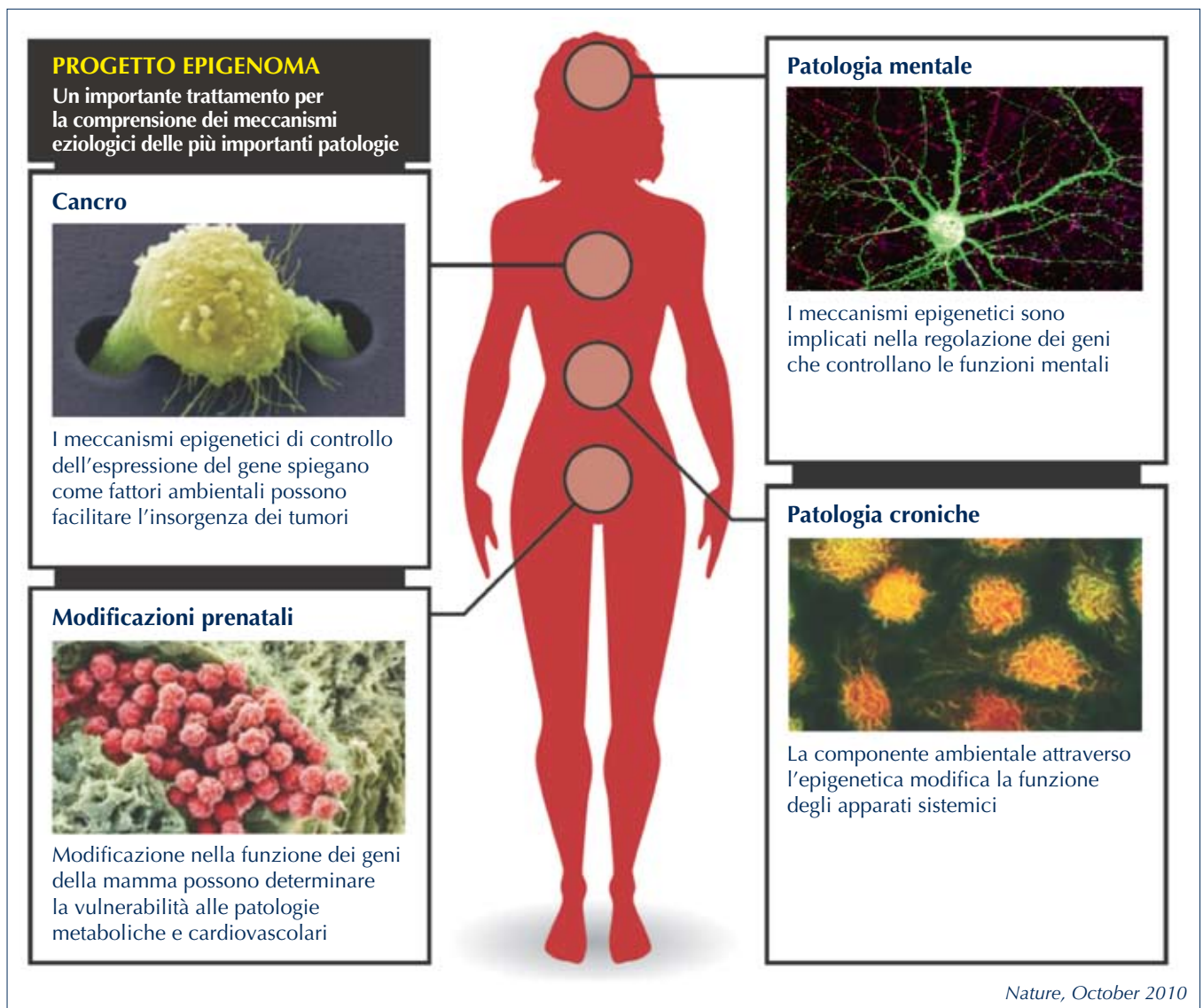
Negli ultimi 4-5 anni, questi concetti hanno subito una radicale modificazione grazie all'evidenza che meccanismi epigenetici attivati da input ambientali possono modificare radicalmente la funzione, ma non la struttura, dei singoli geni determinando l'attivazione o inibizione di specifiche sequenze geniche (Fig. 2). I meccanismi molecolari associati a questi effetti sono regolati da processi di metilazione e acetilazione che attivati in seguito ad input ambientali, farmacologici, sociali, ormonali, alimentari, ecc., possono inibire o attivare specifici geni, rispettivamente. Queste evidenze suggerite prima dalla ricerca sperimentale<sup>6</sup> e successivamente confermate dalle ricerche cliniche<sup>7</sup>, hanno indicato quanto gli stili di vita siano una condizione fondamentale per determinare l'espressione del suddetto fenotipo sia in relazione alla patologia mentale che alle patologie degli apparati sistemici.

Un esempio straordinario che permette di capire meglio questi concetti è rappresentato dai gemelli monocoriali, cioè soggetti con un genoma identico ma con differenti destini sul fronte della salute. Numerosi studi mettono in relazione il differente stato di salute agli stili di vita liberamente scelti o imposti da condizioni ambientali (lavoro, clima, disponibilità di cibo, patologie materne durante la gravidanza e nel post-partum, stato economico, eventi sociali, eventi bellici, ecc.). Gli esempi riportati in letteratura sul differente destino della salute mentale nei gemelli monozigoti rappresentano pertanto un riferimento cruciale per capire quanto le relazioni tra funzione genica e input ambientali determinati dagli stili di vita possano indurre alterazioni positive e negative della funzione dei geni.

Un affascinante studio condotto confrontando due popolazioni di gemelli omozigoti, una con il volume dell'ippocampo nel range fisiologico e l'altra con ippocampo di volume significativamente ridotto, ha nel 2002<sup>8</sup> dimostrato che tra questi ultimi, solo quelli che avevano subito pesanti stress (eventi bellici, abusi durante l'adolescenza o gravi perdite), hanno sviluppato, in percentuale maggiore del 70%, PTSD. Al contrario, i gemelli che avevano vissuto una vita priva di tali gravi eventi negativi, hanno avuto una ridotta percentuale (7%) di vulnerabilità alla patologia simile a quella della popolazione generale (Fig. 3).

## Geni e vulnerabilità alla psicopatologia

Tra i possibili geni importanti per determinare vulnerabilità ai disturbi d'ansia e del tono dell'umore, l'attuale



**FIGURA 2.**

Stili di vita e meccanismi epigenetici sono alla base dei processi patologici inclusa la malattia mentale. *Life style and epigenetic mechanisms modulate the development of mental disease.*

ricerca suggerisce che il gene che esprime la proteina del trasportatore della serotonina<sup>9 10</sup> e quelli che esprimono le proteine trofiche tra le quali il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)<sup>11 12</sup> sembrano avere una grande rilevanza. Infatti, particolari polimorfismi a carico di questi geni sono stati associati a condizioni di vulnerabilità alla patologia. I portatori omozigoti dell'allele *short* (SS) del gene che esprime il trasportatore della serotonina risultano avere particolare sensibilità allo stress, più facilmente sviluppano patologia ansioso-depressiva e idee suicidarie e presentano anche una riduzione significativa del volume dell'ippocampo, dell'area subgenuale del cingolo e dell'amigdala la cui attivazione in seguito a specifici

stimoli visivi negativi risulta marcatamente aumentata rispetto a quella dei soggetti normali (LL)<sup>9 10</sup>. Stress prolungati possono in questi soggetti indurre più facilmente alterazioni funzionali tali da facilitare lo sviluppo della patologia o slantizzare i sintomi cardine del disturbo ansioso-depressivo.

Un altro importante esempio di polimorfismo (una metionina ha sostituito la valina in posizione 66), è quello del gene che esprime la proteina trofica BDNF. I portatori di questo polimorfismo (20-30% della popolazione caucasica) risultano avere un ippocampo di volume significativamente ridotto e talvolta alterazioni nei processi di apprendimento e memoria<sup>11 12</sup>. Di questo polimorfismo,

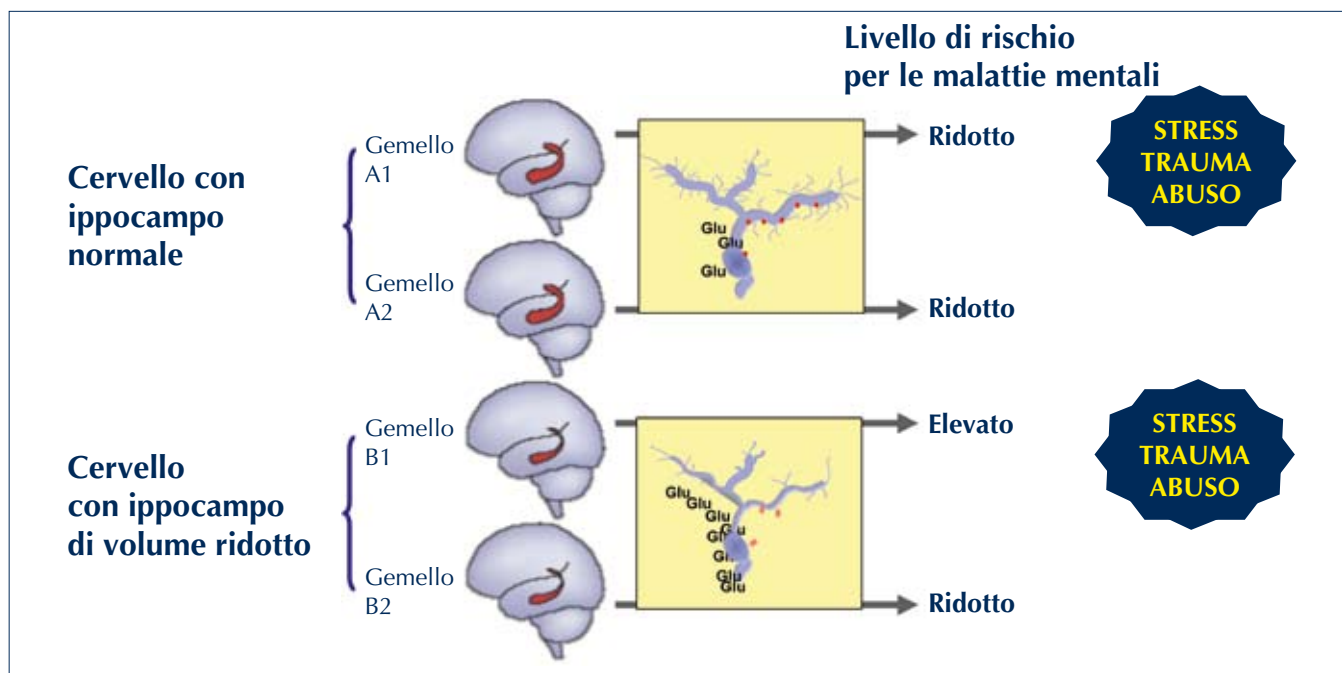


FIGURA 3.

Nascere con un ippocampo di volume ridotto può essere un fattore di vulnerabilità alla psicopatologia in conseguenza di eventi negativi. *The smaller hippocampal volume increases the vulnerability to psychopathology.*

inizialmente descritto solo nel genere umano, di recente è stato sviluppato il modello animale da un gruppo di ricercatori americani<sup>13</sup> capaci di generare un ceppo di topi transgenici portatori del suddetto polimorfismo. L'aspetto fondamentale e più affascinante del modello animale è dato dall'evidenza che questi topi hanno come l'uomo un ippocampo di volume ridotto, neuroni poco trofici, presentano poche spine dendritiche e risultano poco sensibili al trattamento con farmaci antidepressivi. Tutti questi dati sono in accordo col concetto che il trofismo neuronale e i meccanismi molecolari coinvolti in questo fenomeno sono elementi fondamentali per garantire l'efficacia dei farmaci antidepressivi, l'aderenza alla terapia e la stessa vulnerabilità alla patologia dei disturbi della sfera emozionale e affettiva (Fig. 4).

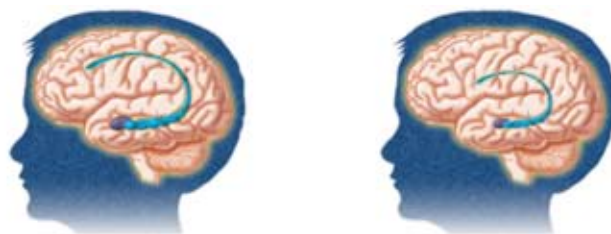
### Trofismo neuronale, neurogenesi e depressione

La neurobiologia sia clinica che sperimentale ha infatti dimostrato che nella patologia depressiva, ma più in generale nella patologia mentale, vi è una progressiva perdita di trofismo neuronale con conseguente ridotta plasticità e capacità dei neuroni a sapersi adattare in tempi sia brevi che medio lunghi agli stimoli che arrivano dall'ambiente. Questo fenomeno è associato spesso ad un volume significativamente ridotto di specifiche aree cerebrali quali ippocampo, amigdala, corteccia del cingolo. Numerosi

studi di "Brain Imaging" hanno infatti permesso di evidenziare una serie di correlati neuroanatomici sia nella depressione maggiore che in alcuni disturbi d'ansia. In particolare, sono numerosissimi gli studi che mettono in evidenza una marcata riduzione del volume dell'ippocampo nei soggetti affetti da queste patologie<sup>14</sup>.

Il razionale biologico di questa alterazione neuroanatomica è fortemente sostenuto dall'evidenza che nei modelli sperimentali di depressione eventi stressanti prolungati associati ad elevati livelli di corticosterone sono in grado di determinare una atrofia neuronale nelle stesse aree cerebrali che sono morfologicamente e funzionalmente alterate nella patologia umana<sup>15</sup>. Sebbene nell'uomo l'azione di concentrazioni fisiologiche di cortisolo sia fondamentale per garantire il trofismo neuronale, le capacità plastiche dei neuroni e la capacità dell'ippocampo di esprimere neurogenesi, un suo eccesso per periodi prolungati, in concomitanza all'attivazione delle sinapsi eccitatorie, induce un grave insulto per l'omeostasi cellulare che spesso facilita l'insorgenza delle recidive. L'evidenza di un ridotto trofismo e ridotta neurogenesi in aree cerebrali coinvolte nel controllo delle funzioni affettive, emozionali e cognitive suggerisce la necessità di capire se tale fenomeno è solo una conseguenza della patologia non trattata in modo efficace (mancata tempestività, trattamento ritardato, dosaggio inadeguato) oppure è dovuta a una base genetica preesistente (si può nascere con un volume ridotto dell'ip-

## Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism With Reduced Hippocampal Volumes in Major Depression

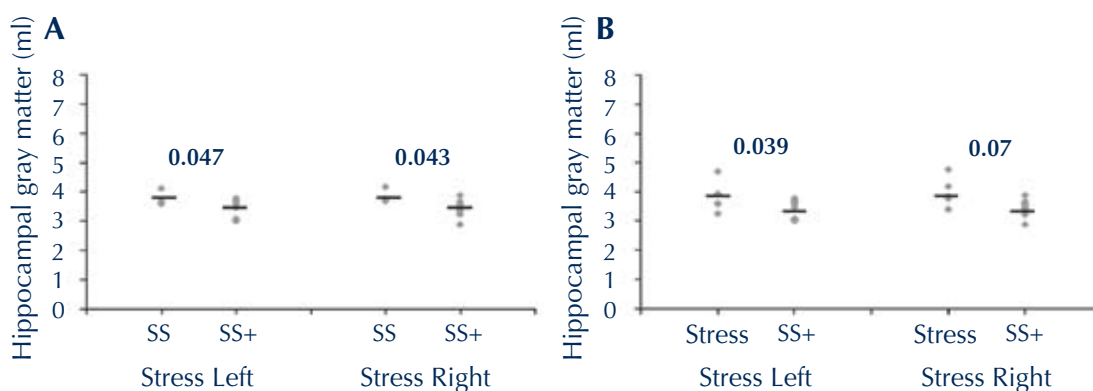


Controllo

Depresso

Arch Gen Psychiatry, 2007

## Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression



Neuropsychopharmacology 2010

FIGURA 4.

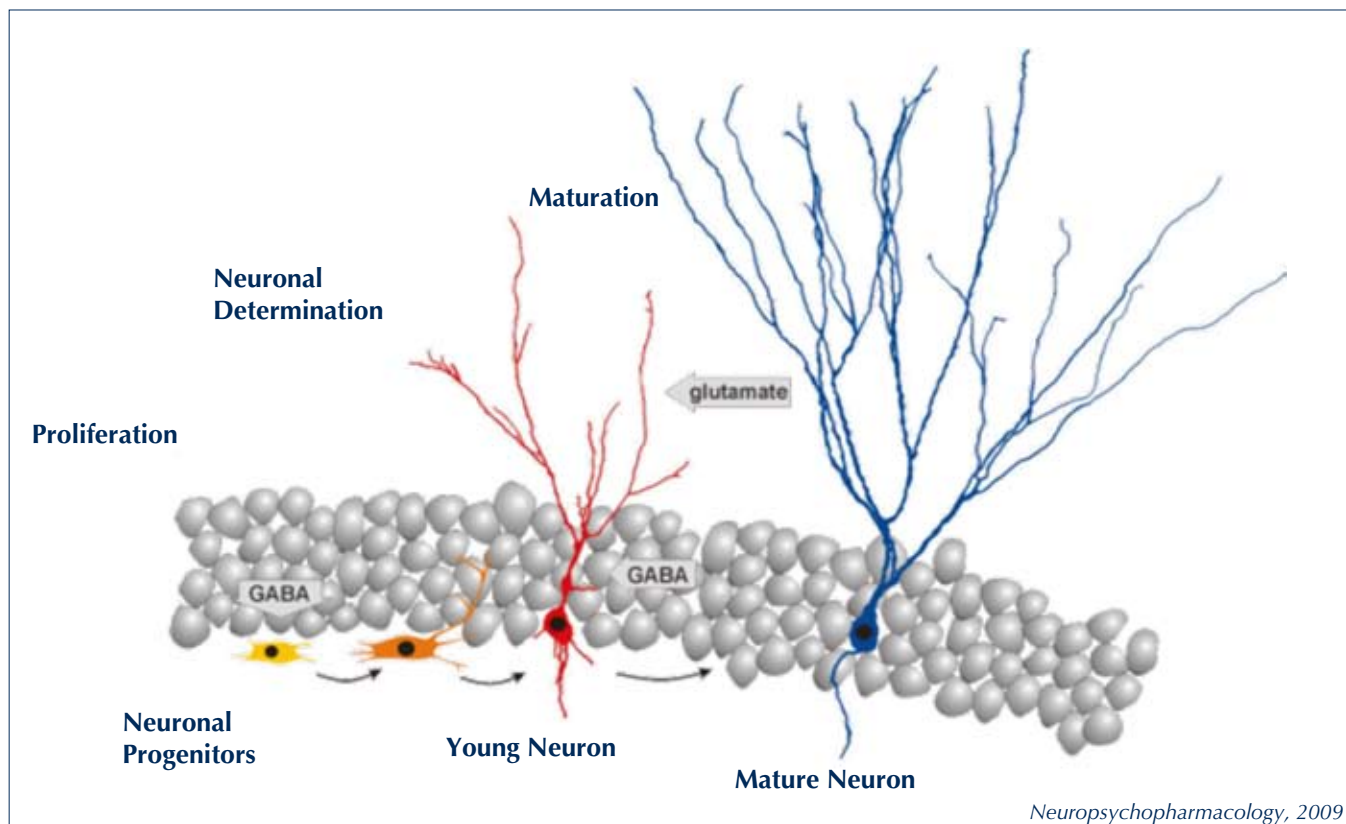
I soggetti depressi portatori del polimorfismo nel gene del BDNF e/o nel gene del trasportatore della serotonina hanno alcune aree cerebrali di volume ridotto. *Polymorphisms of BDNF and 5HTT genes are associated to reduction of volume of different brain areas.*

pocampo, corteccia o amigdala)<sup>8</sup>, che rende l'individuo più vulnerabile agli eventi stressanti e più in generale agli insulti ambientali. Entrambe queste possibilità possono verificarsi e costituire due equivalenti cause di vulnerabilità (Fig. 5).

Studi di neurobiologia sperimentale hanno dimostrato in modo inequivocabile che i farmaci antidepressivi sono capaci di stimolare non solo il trofismo ma anche la neurogenesi, cioè potenziare nel cervello il differenziamento e la proliferazione di nuovi neuroni con notevoli proprietà funzionali e di apprendimento. Questi studi hanno quindi permesso di dimostrare che un integro processo di neurogenesi è un fenomeno necessario per favorire una efficace azione dei farmaci antidepressivi. I risultati sulla neurogenesi nell'uomo ottenuti da Boldrini et al.<sup>16</sup>,

hanno di recente confermato che il lavoro pionieristico eseguito da Santarelli et al.<sup>17</sup> sui topi è un fenomeno fondamentale nell'azione terapeutica degli antidepressivi (Fig. 6). Questo concetto è inoltre coerente con l'evidenza che la differenziazione e la maturazione dei neuroni di nuova sintesi avviene in alcune settimane, e può dunque essere correlato temporalmente con il manifestarsi della risposta clinica dei farmaci.

L'evidenza che l'efficacia dei farmaci antidepressivi è strettamente correlata alla sintesi di fattori trofici e conseguente trofismo neuronale e al processo di neurogenesi, fenomeni regolati da complessi meccanismi molecolari, suggerisce l'importanza cruciale che durante un trattamento cronico si debba garantire una concentrazione plasmatica e cerebrale del farmaco sufficientemente



**FIGURA 5.** I farmaci antidepressivi stimolano la neurogenesi nel cervello dell'uomo. *Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus.*

costante in modo da favorire un'altrettanta costante e duratura azione della molecola a livello delle proteine bersaglio.

### **Trattamento, remissione e recidiva**

Uno dei più importanti problemi della neurobiologia sperimentale e farmacoterapia clinica dei disturbi affettivi e della sfera emozionale è pertanto capire quando e per quanto tempo un disturbo depressivo deve essere trattato in modo tempestivo e adeguato (dosaggio appropriato e protratto nel tempo), al fine di evitare che un inizio ritardato o una precoce interruzione della terapia possa alterare in modo severo l'omeostasi dei neuroni, in particolare nelle aree cerebrali quali l'ippocampo, l'amigdala, la corteccia del cingolo la cui morfologia e funzione risultano essere alterate in questa patologia.

Recenti studi hanno infatti dimostrato che nei soggetti depressi, nei quali il trattamento non è stato protratto per un tempo sufficiente, il numero delle recidive nei sei mesi successivi alla sospensione della terapia era marcatamente superiore a quello dei pazienti trattati

per almeno due anni<sup>18</sup>. Inoltre nei pazienti con ripetute recidive il volume dell'ippocampo risultava significativamente ridotto rispetto ai valori ottenuti negli stessi pazienti all'inizio della terapia. Questi risultati suggeriscono che per proteggere il cervello dall'insulto della patologia depressiva e soprattutto dalle possibili ricadute sia necessario un trattamento tempestivo che preveda dosaggi adeguati, cioè capaci di evitare gravi fluttuazioni delle concentrazioni del farmaco, sia protratto oltre la remissione dei sintomi. Infatti l'evidenza neurobiologica sperimentale e clinica suggerisce che i tempi necessari a ripristinare un trofismo adeguato a garantire al neurone risposte funzionali ottimali sono molto più lunghi di quelli necessari a migliorare la sintomatologia (Fig. 7). Questa conclusione implica che soprattutto nelle forme di depressione grave, la terapia farmacologica per risultare efficace a ripristinare e mantenere il trofismo dei neuroni: a) deve essere sufficientemente protratta nel tempo; b) deve garantire concentrazioni plasmatiche e cerebrali costanti per tutto il periodo del trattamento con fluttuazioni che devono mantenersi in un ristretto range di valori.

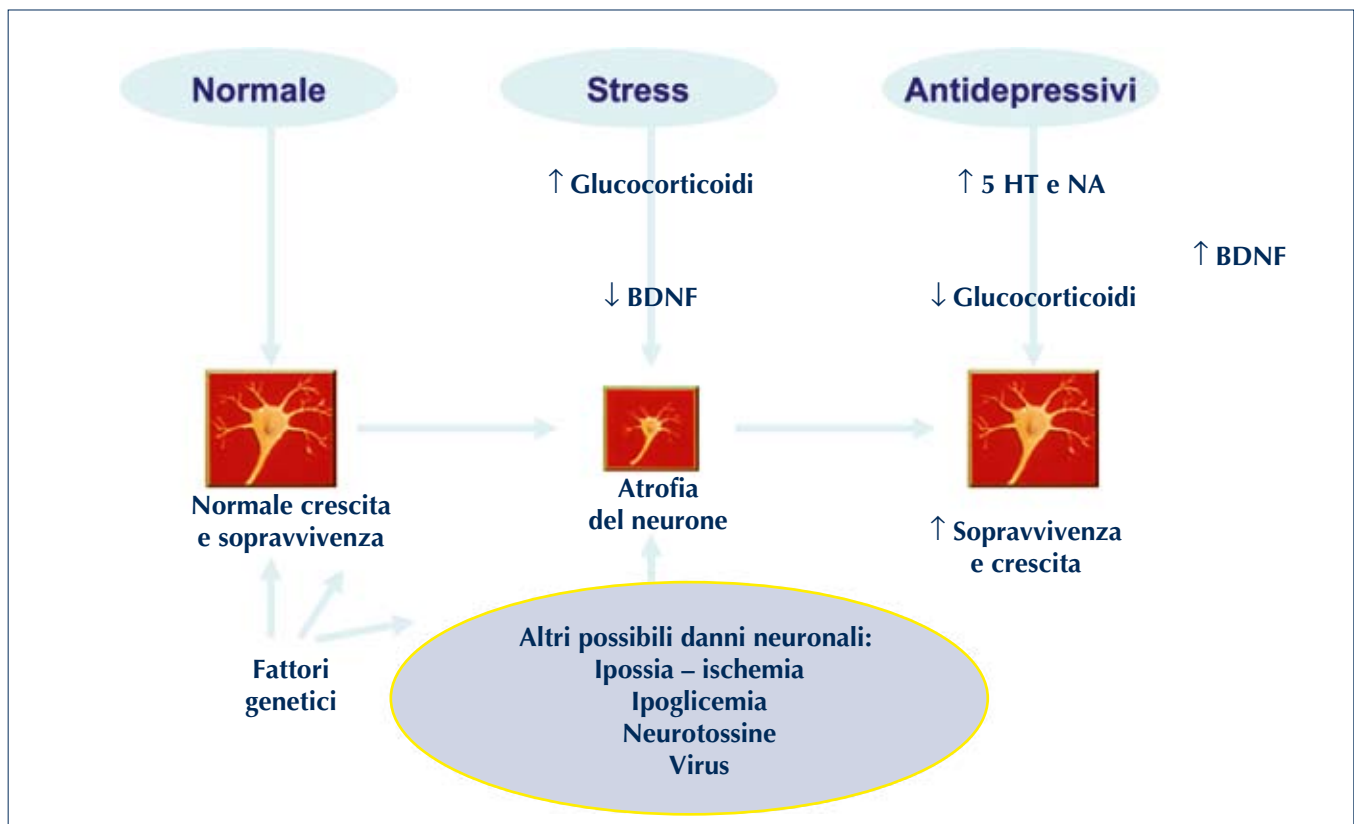


FIGURA 6.

I farmaci antidepressivi moderano la riduzione del trofismo, indotta da stress cronico e severo, in neuroni di differenti aree cerebrali. *Antidepressants reduce the effect of stress on neuronal trophism.*

### Concentrazioni cerebrali del farmaco, omeostasi neuronale, efficacia clinica

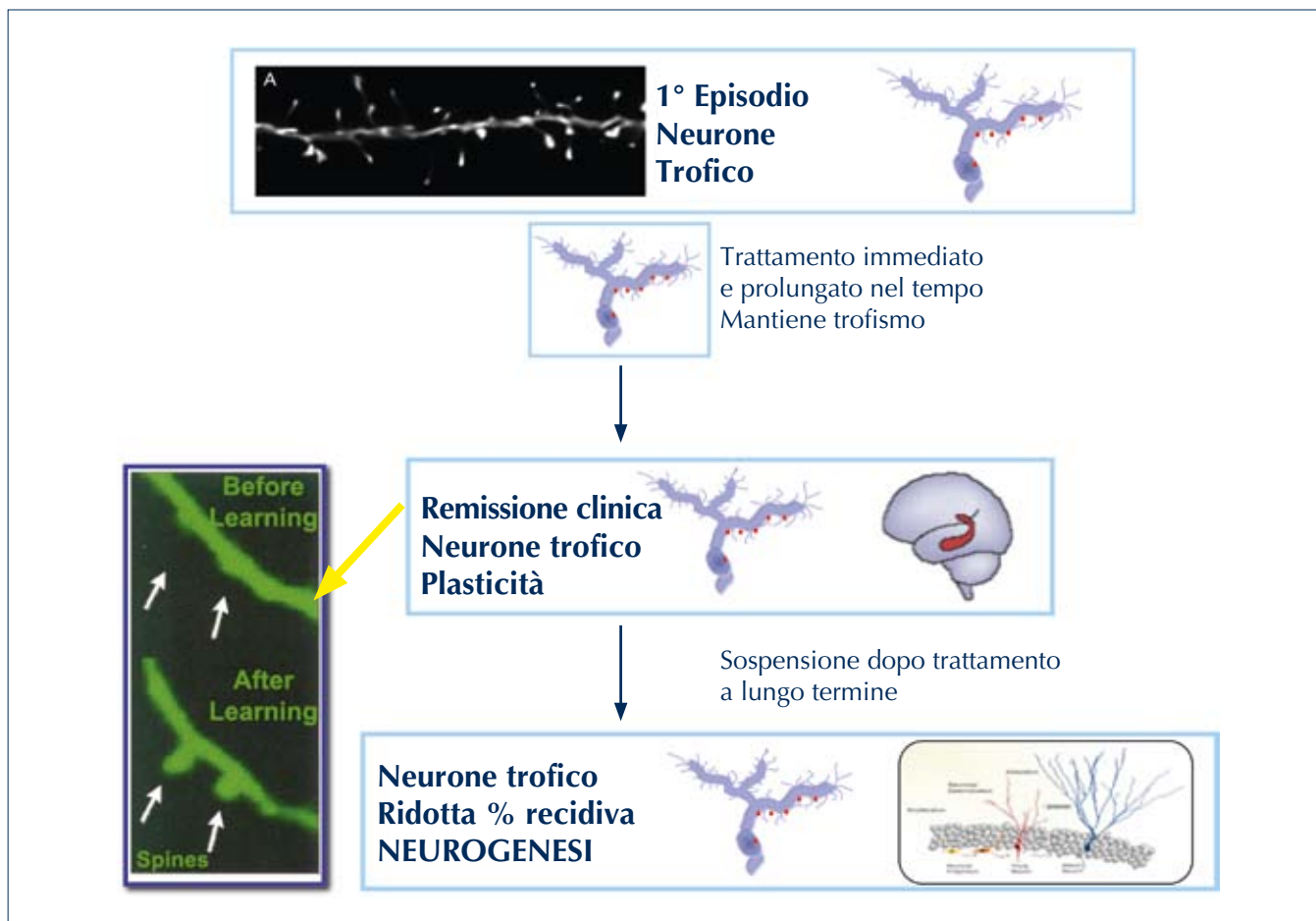
Uno dei risultati più interessanti della recente ricerca neurobiologica è dato dall'evidenza che i neuroni in tempi molto più brevi di quanto non si pensasse solo pochi anni or sono, sono in grado di rimodulare l'espressione dei loro recettori, trasportatori, proteina chinasi, fattori di trascrizione, ecc., attraverso modificazioni nella funzione di specifici clusters di geni, fenomeno che modifica l'attività della cellula facendole raggiungere un nuovo equilibrio funzionale (Fig. 8).

I trattamenti farmacologici prolungati nel tempo sono una delle condizioni più efficaci nel modificare l'attività e la funzione dei neuroni. Infatti, il blocco o l'attivazione cronica di un recettore, di una proteina di trasporto, di una chinasi o di un fattore di trascrizione ecc., indotta da un farmaco, si traduce in modificazioni persistenti dell'attività di specifici geni e di conseguenza dell'equilibrio funzionale della cellula. Pertanto, fluttuazioni frequenti e troppo marcate nelle concentrazioni plasmatiche e cerebrali di un neuropsicofarmaco possono rappresentare un elemento di "disagio" per la cellula e un fattore di

criticità per l'efficacia di un trattamento a lungo termine. Infatti, i bersagli molecolari che regolano l'attività dei neuroni, cruciali per mantenere l'omeostasi cellulare, sono molto complessi, precisi e sensibilissimi a variazioni nelle concentrazioni della molecola con la quale vengono a interagire; cioè il blocco o l'attivazione di recettori o di proteine di trasporto che variano in funzione della concentrazione del farmaco si traducono in variazioni nella funzione delle cellule con la conseguente alterata plasticità e funzionalità di quel sistema neuronale.

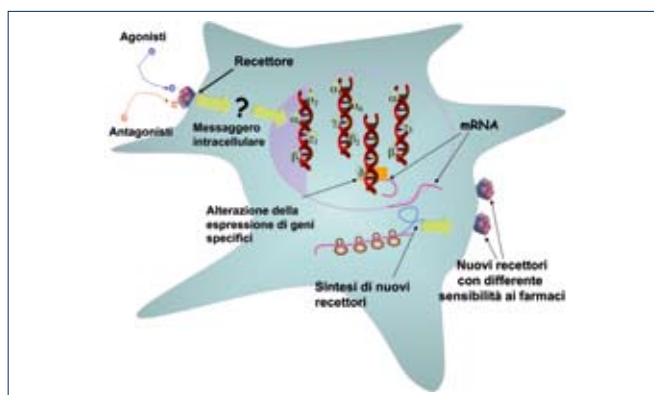
Nel tempo sono state sviluppate per alcuni psicofarmaci formulazioni che permettono un lento ma costante rilascio del principio attivo in modo da garantire nel tempo una concentrazione plasmatica e cerebrale più stabile conseguenza di un ridotto range di fluttuazioni del farmaco rispetto a ciò che si ottiene con l'uso della normale formulazione a più o meno rapido rilascio<sup>19-21</sup>.

A supporto di quanto sopra riportato, recentemente sono stati pubblicati dei lavori nei quali per i neuropsicofarmaci si evidenziano delle significative differenze tra il prodotto brand e il generico e tra generico e generico<sup>22-25</sup> (Fig. 9). Nel loro insieme queste e altre evidenze



**FIGURA 7.**

Il trattamento tempestivo e prolungato nel tempo aumenta significativamente le capacità neurotrofiche dei farmaci antidepressivi. *Immediate and long-term treatment increases the trofic properties of antidepressants.*



**FIGURA 8.**

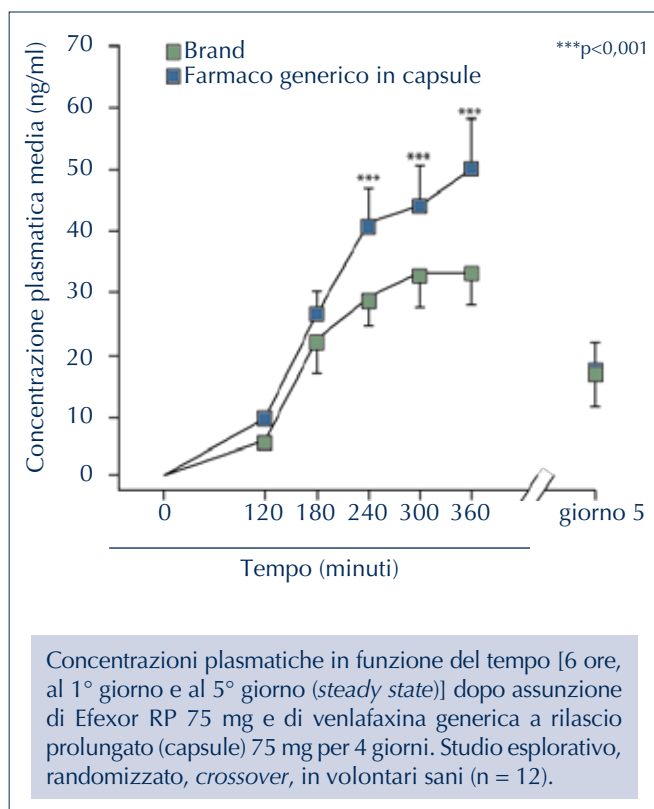
Il blocco o l'attivazione a lungo termine di un recettore o di una proteina di trasporto, si traduce in modificazioni persistenti nella funzione di diversi cluster di geni con espressione quantitativamente differente dei loro prodotti (recettori, trasportatori). *Long-term activation or blockade of receptors for neurotransmitters induces changes in the gene-expression of the same receptors.*

suggeriscono che al fine di evitare variazioni significative nelle concentrazioni di principio attivo al paziente dovrebbe essere prescritto sempre lo stesso farmaco in modo da mantenere nel tempo la stessa formulazione e quindi la stessa quantità sia del principio attivo che degli eccipienti. Pertanto sia il medico di medicina generale che lo specialista dovrebbero prescrivere sempre lo stesso farmaco sia esso brand o generico e né il farmacista e tanto meno il paziente dovrebbero mai modificare tale prescrizione. La non osservanza dei parametri sopra esposti può tradursi in un'alterata risposta cellulare e in una maggiore incidenza di effetti indesiderati, che possono indurre, nella pratica clinica, una ridotta compliance, essere causa di ricadute/recidive, con impatto negativo sia sull'aderenza che sull'esito della terapia (Fig.10).

## Conclusioni

Le più recenti evidenze di neurobiologia sperimentale e



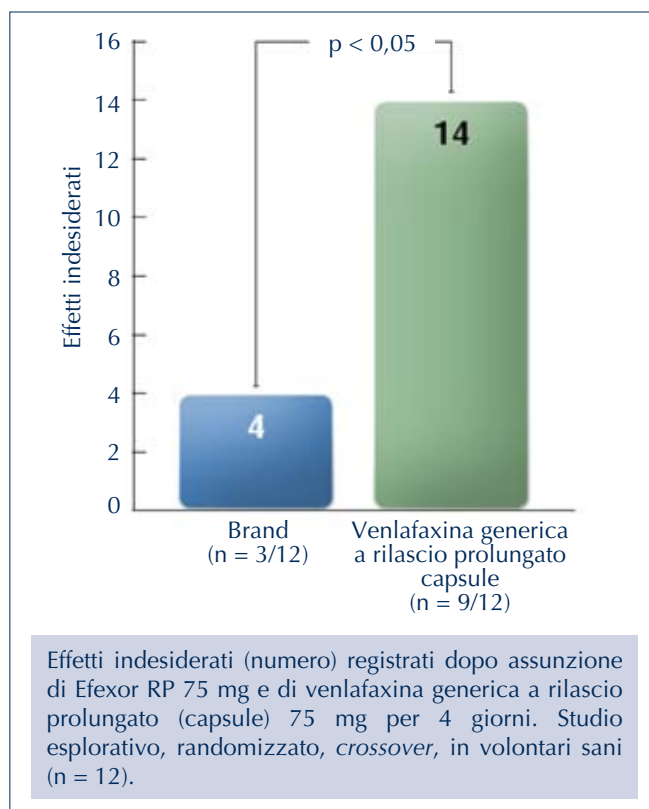


**FIGURA 9.** Rilascio graduale del principio attivo (da Chenu et al., 2009, mod.)<sup>20</sup>. *Quantal release of drug substance (from Chenu et al., 2009, mod.)*<sup>20</sup>.

clinica hanno dimostrato in modo inequivocabile che in alcune patologie mentali, in particolare nella depressione e in alcuni disturbi d'ansia, vi sono alterazioni nei volumi di specifiche aree cerebrali che riflettono una perdita di trofismo neuronale e una ridotta capacità dei neuroni nell'esprimere una adeguata arborizzazione e spine dendritiche, cioè quelle formazioni che garantiscono lo sviluppo di una efficace rete neuronale capace di facilitare l'adattamento agli input positivi e/o negativi che provengono dall'ambiente.

I farmaci antidepressivi sono potenti ed efficaci induttori sia della sintesi di fattori trofici che del fenomeno della neurogenesi. L'induzione di questi fenomeni è la conseguenza della capacità del farmaco a modificare, attraverso meccanismi epigenetici, la funzione di differenti cluster di geni i cui prodotti controllano e modulano la plasticità neuronale.

L'evidenza che alcuni meccanismi molecolari sono capaci di rimodulare in tempi più o meno brevi l'omeostasi e la funzione cellulare ha di recente suggerito che durante un trattamento a lungo termine è cruciale garantire concentrazioni di farmaco costanti nel tempo in modo da



**FIGURA 10.** Tollerabilità (da Chenu et al., 2009, mod.). *Tolerability (from Chenu et al., 2009, mod.)*<sup>20</sup>.

normalizzare al più presto l'attività del neurone mantenendo costante l'interazione tra farmaco e i suoi bersagli neuronali (recettori, proteine di trasporto, ecc.). Questo meccanismo è fondamentale per limitare le oscillazioni funzionali del neurone in conseguenza di fluttuazioni troppo marcate del farmaco e determinare a livello molecolare una migliore aderenza del neurone alla terapia.

#### Conflitto di interessi

Il prof. Biggio è stato consulente e relatore in simposi sponsorizzati da Lilly, Pfizer, Stroder, GlaxoSmithKline, Lundbeck e Servier.

#### Bibliografia

- Li C-T, Lin C-P, Chou K-H, et al. *Structural and cognitive deficits in remitting and non remitting recurrent depression A voxel-based morphometric study*. Neuroimage 2010;50:347-56.
- Olesen PJ, Gustafson DR, Simoni M, et al. *Temporal Lobe Atrophy and White Matter Lesions are Related to Major Depression over 5 years in the Elderly*. Neuropsychopharmacology 2010;35:2638-45.

- 3 DeCarolis NA, Eisch AJ. *Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation*. *Neuropsychopharmacology* 2010;58:884-93.
- 4 Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, et al. *Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition*. *Trends in Neurosciences* 2010;33:129-31.
- 5 Schmidt HD, Duman RS. *Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models*. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2378-91.
- 6 Meaney MJ, Szyf M. *Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?* *Trends Neurosci* 2005;28:456-63.
- 7 Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. *Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses*. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
- 8 Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. *Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma*. *Nat Neurosci* 2002;5:1242-7.
- 9 Holmes AJ, Bogdan R, Pizzagalli DA. *Serotonin transporter genotype and action monitoring dysfunction: a possible substrate underlying increased vulnerability to depression*. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1186-97.
- 10 Serretti A., Kato M, De Ronchi D, et al. *Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients*. *Mol Psychiatry* 2007;12:247-57.
- 11 Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA, et al. *Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene*. *Mol Psychiatry* 2010;15:810-5.
- 12 Frodl T, Schüle C, Schmitt G, et al. *Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:410-6.
- 13 Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. *Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior*. *Science* 2006;314:140-3.
- 14 Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. *Untreated depression and hippocampal volume loss*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-8.
- 15 Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al. *Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment*. *Biol Psychiatry* 2004;56:101-12.
- 16 Boldrini M, Underwood MD, Hen R, et al. *Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus*. *Neuropsychopharmacology* 2010;34:2376-89.
- 17 Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants*. *Science* 2003;301:805-9.
- 18 Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. *Am J Psychiatry* 2004;161:598-607.
- 19 Haeusler JM. *Change in formulation and its potential clinical and pharmacoeconomic value: example of extended release venlafaxine*. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1089-94.
- 20 Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. *Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study*. *J Clin Psychiatry* 2009;70:958-66.
- 21 Entsuaeh R, Chitra R. *A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression*. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:671-6.
- 22 Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, et al. *Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:14-7.
- 23 Rosenthal J, Kong B, Jacobs L, et al. *Did a switch to a generic antidepressant cause relapse?* *J Fam Pract* 2008;57:109-14.
- 24 Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, et al. *Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series*. *J Psychopharmacol* 2007;21:472-6.
- 25 Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. *Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review*. *CNS Neurosci Ther* 2010 Nov 30 [Epub ahead of print].