

Efficacia di quetiapina nei disturbi dell'umore dell'adolescente e dell'adulto: presentazione di tre casi con peculiari caratteristiche cliniche

Efficacy of quetiapine in adolescent and adult mood disorders: presentation of three cases with peculiar clinical features

S. La Pia, A. Zuddas*

Dipartimento di Salute Mentale, U.O. di Pollena T., Azienda Sanitaria Locale Napoli 4; * Centro Terapie farmacologiche in Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'adolescenza, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari

Summary

The efficacy of quetiapine in the treatment of mood disorders, particularly in the manic and depressive phases of Bipolar Disorder (BD), is well established.

It has been proposed that quetiapine acts as a mood-stabilizer due to its unique pharmacologic properties. The Authors present three case-reports of favourable response to this second generation antipsychotic agent: a case of Major Depressive Episode (MDE)

with "soft bipolar signs" and obsessive-compulsive comorbid traits; a case of Unipolar Major Depression (UMD) with atypical and psychotic features; and a case of Adolescent BD. The Authors speculate that quetiapine might have shown in these cases, beyond the "classical" antipsychotic and "mood-stabilizing" effects, a "normalizing" activity on psychopathological dimensions such as irritability, impulsivity, aggression, hostility, and somatization, often occurring in some complex clinical presentations of mood disorders.

Introduzione

La quetiapina è un derivato dibenzotiazepinico antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, dopaminergici D₁ e D₂, istamimergici H₁, adrenergici α₁ e α₂ ed agonista parziale dei recettori serotoninergici 5-HT₁¹. L'atipicità di questo farmaco è stata interpretata come la conseguenza della maggiore affinità per i recettori 5-HT₂ rispetto ai D₂, insieme alla rapida dissociazione da questi ultimi. Tali caratteristiche spiegherebbero l'attività antipsicotica in assenza di rilevanti effetti extrapiramidali anche al crescere delle dosi^{2,3}. Meno caratterizzato, sul piano farmacodinamico, è l'impiego della quetiapina nei disturbi dell'umore, che è peraltro sostenuto da numerose evidenze cliniche^{4,5}. Questo antipsicotico di nuova generazione si è mostrato, infatti, efficace, sia in monoterapia che in aggiunta agli stabilizzatori dell'umore, nel trattamento della fase maniacale del disturbo bipolare (DB) in pazienti adulti^{6,7} e negli adolescenti⁸. In monoterapia, la quetiapina è stata efficace nella fase depressiva del DB in uno specifico, dove ha riportato un ampio trial clinico controllato e randomizzato⁹, con un *effect size* (= 1,09) superiore a quella mostrato dell'olanzapina, sia in monoterapia (= 0,32) che in associazione con la fluoxetina (= 0,68), in un altro studio clinico riguardante depressi bipolari I¹⁰. Inoltre, l'add-on di quetiapina è risultato utile anche nella depressione unipolare psicotica^{11,12}

Key words

Quetiapine • Mood Disorders • Activity • Normalization

Corrispondenza

Alessandro Zuddas, Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari, via Ospedale 119, 09124 Cagliari, Italia • Tel. +39 070 6093442 • Fax +39 070 652593 • E-mail: azuddas@unica.it

o resistente al solo trattamento antidepressivo¹³⁻¹⁵. Sulla scorta di queste evidenze, la quetiapina appare, nella pratica clinica, di promettente utilità in alcune condizioni che sono di difficile gestione con le terapie tradizionali. Presentiamo una serie di casi in cui l'impiego di quetiapina è stato particolarmente efficace nel trattamento di un rilevante disturbo del tono dell'umore.

Caso clinico n. 1

A. è un giovane di 23 anni, celibe. È disoccupato, avendo abbandonato l'ultima attività lavorativa praticata di operaio cartotecnico. Ultimogenito, ha un fratello ed una sorella. Il padre è impiegato, la madre casalinga. Non vengono riferiti precedenti psicopatologici nella famiglia.

A. è nato a termine ed ha presentato uno sviluppo psicofisico regolare. Fin da ragazzo viene descritto di temperamento estroverso, sensibile al giudizio e alle critiche. In ambito scolastico, nonostante le buone potenzialità di apprendimento con una intelligenza pronta ed intuitiva, A. si segnala per l'eccessiva vivacità ed il labile interesse per lo studio, con frequenti richiami ad una condotta più controllata. Abbandonata la scuola dopo la frequenza del primo anno di Istituto Tecnico, nelle attività lavorative mostra capacità e intraprendenza ma anche insoddisfazione ai richiami o osservazioni da parte dei datori di lavoro e degli stessi colleghi. È attivo sino ad apparire, a tratti, instancabile. I colleghi lo giudicano generoso ed altruista, ma anche "un po' invadente". Inoltre, A. manifesta una particolare "meticolosità", ad esempio elencando minuziosamente gli ordini di lavoro. In famiglia e con gli amici è loquace, facile alla battuta scherzosa, ma anche distraibile e mutevole negli interessi, che appaiono superficiali ed incostanti. Fa occasionalmente uso di cannabinoidi. Esentato dal servizio militare, dopo una serie di rapporti sentimentali brevi e superficiali, sembra stabilire un legame intenso e stabile con la figlia dell'ultimo datore di lavoro, nonostante frequenti "incomprensioni e litigi" nella coppia, soprattutto a causa del comportamento di A. che, nelle discussioni, cerca sempre di far prevalere il proprio punto di vista e si ostina a porre continue domande, apparentemente senza tener conto del disagio arrecato all'interlocutore. Circa quattro anni prima del contatto con il nostro Servizio, in coincidenza con una breve esperienza di separazione tra i genitori, che da sempre intrattengono rapporti piuttosto

conflittuali, A. inizia a presentare una progressiva perdita di iniziativa e di "smalto", associata a facile stancabilità ed umore depresso. A. appare come "distratto", "svagato", lavora contro voglia e frequentemente si assenta, diradando anche i rapporti con la fidanzata. Sono frequenti le crisi di pianto e le pressanti richieste di riappacificazione rivolte ai genitori, alternate a lunghi periodi durante i quali il soggetto trascorre gran parte del tempo in silenzio. Uno specialista psichiatra intraprende una terapia con antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e sedute di psicoterapia di sostegno che vengono interrotte dopo circa un mese, in coincidenza con un apparente miglioramento. Tuttavia A. incontra persistenti difficoltà a reinserirsi nelle attività abituali. In casa si impegna soltanto nel mantenere l'ordine della propria stanza. Nei mesi successivi, A. tenta di migliorare la qualità del rapporto con la fidanzata. Si sforza di apparire tenero e premuroso, fa regali, anche costosi, ma continua ad essere petulante ed eccessivo nelle sue manifestazioni di affetto. Gradualmente il paziente migliora e ritorna ad impegnarsi attivamente nel lavoro. Circa tre anni dopo il primo episodio, A. appare nuovamente "cambiato". Inizia, infatti, progressivamente a presentare una marcata perdita di interessi per tutte le sue attività, un senso pervasivo di "infelicità" e di mancata risonanza emotiva di ogni esperienza. L'umore diviene, in breve, nuovamente depresso. Senza fornire alcuna spiegazione, A. si licenzia dal lavoro e pone fine al rapporto sentimentale con la fidanzata, avvertendo, a suo dire "una profonda angoscia". Rimane, tuttavia, facilmente irritabile, soprattutto nei confronti dei familiari e allenta ogni rapporto sociale, sino ad isolarsi completamente. Si sente "appesantito", come "di piombo". Mentre di giorno è spesso sonnolento, di notte è frequentemente insonne. Non vi è notizia di alcun evento di vita stressante precedente questa ricaduta. Al terapeuta A. riferisce di essere fortemente scosso dalla fugace ma allarmante sensazione di "vedere ombre o figure" e, soprattutto, di udire "voci" che egli attribuisce alla sua "coscienza", che gli rammentano le sue colpe con tono inquisitorio e di condanna. Vengono prescritti cicli successivi di terapia antidepressiva con SSRI (fluvoxamina, paroxetina), a dose piena, associata a neurolettici (aloperidolo, sino a 4 mg/die). Quest'ultimo viene rapidamente interrotto per la comparsa di rigidità e tremore e sostituito con risperi-

done, 2 mg/die. Le condizioni psichiche di A. non migliorano, anzi il paziente inizia a mostrarsi fortemente dipendente dalla figura materna; la segue dovunque si sposti in casa, ripetendo continuamente domande tendenti ad ottenere spiegazioni di quanto gli sta accadendo. Tuttavia l'eloquio è diventato povero e frammentario, le parole ed i pensieri che le stesse veicolano si succedono e si elidono continuamente nel contesto di un discorso appena accennato e, a volte, francamente incomprendibile. A. appare infatti spesso "perplesso", persino "confuso". Sembra, però, contemporaneamente incapace di astenersi dal rivolgere le sue "domande" alla madre, con un atteggiamento che alla stessa appare "opprimente, una vera persecuzione". Del tutto inefficace appaiono l'aggiunta alla terapia antidepressiva ed antipsicotica in atto di acido valproico, a dosi progressivamente crescenti sino a 1500 mg/die, e l'incremento delle somministrazioni di benzodiazepine, inizialmente assunte solo a scopo ipnotico nelle ore serali. Nel corso delle terapie descritte, A. presenta un rilevante incremento ponderale di oltre 10 kg. A questo punto la famiglia decide di praticare una nuova valutazione psichiatrica ed il paziente giunge alla nostra osservazione, dove si rileva un tono dell'umore gravemente depresso. Il paziente risulta apatico ed anedonico. È presente un evidente rallentamento motorio. A. riferisce di udire ancora le "voci di condanna" ma non riesce a verbalizzare contenuti deliranti. Pur nella sostanziale povertà dell'eloquio, si evidenzia una tendenza del flusso del pensiero a procedere con frequenti cambiamenti e sovrapposizioni di concetti, in modo tangenziale e centrifugo, senza che alcuna delle proposizioni venga completata. Il paziente, inoltre, è fortemente ripetitivo, pressoché incoercibile nel proprio tentativo di porre domande circa l'origine dei suoi disturbi. Nonostante il notevole stato di angoscia, non sono riferiti né risultano agiti propositi suicidari. La *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) totalizza un punteggio di 39. Nella norma risultano gli esami ematochimici [con esclusione di un incremento dei livelli di colesterolo (280 mg %, v.n. \leq 220 mg %) e trigliceridi (275 mg %, v.n. \leq 200 mg %)], l'ECG, l'EEG e la RMN dell'encefalo. Sospesa progressivamente la terapia precedente, viene intrapresa la somministrazione di sertralina, a dose crescente sino a raggiungere 200 mg/die in seconda settimana, e di quetiapina, che viene gradualmente incrementata,

nell'arco di una settimana, sino a raggiungere 300 mg in unica dose serale. Già alla fine della seconda settimana di trattamento il paziente evidenzia un chiaro miglioramento clinico. In particolare, si assiste ad una graduale ripresa del tono dell'umore e ad una tendenza alla normalizzazione del quadro psicomotorio e della fluenza verbale (MADRS = 27). Dopo quattro settimane di trattamento il paziente riferisce una "rivitalizzazione emotiva", caratterizzata dalla ricomparsa di risonanze emotive degli eventi esterni, ed ha quasi del tutto smesso di assillare la madre con domande e richieste di presenza continue. Sono del tutto scomparse le "voci" ed è ridotta l'insonnia (MADRS = 16). Nel successivo mese di trattamento il tono dell'umore migliora ulteriormente, e si apprezza un graduale ritorno della normale fluidità dell'eloquio. Il pensiero appare più coerente. Il ritmo sonno-veglia ritorna regolare (MADRS = 10). Nei mesi successivi la madre riferisce che il paziente ha quasi del tutto smesso di "tenere in ordine" la sua stanza. Gradualmente il paziente riprende i propri interessi, e dopo sei mesi dall'inizio della terapia riprende a lavorare (MADRS = 7). Ai familiari il paziente appare "sereno"; in particolare, sembra scomparso l'eccessivo "affaccendamento" caratteristico del paziente prima della comparsa degli episodi depressivi. A. è riuscito anche ad intraprendere un trattamento dietetico, sotto la guida di un nutrizionista, per la correzione dell'incremento ponderale e dei valori lipemici. Ad oltre un anno dall'introduzione del nuovo trattamento, il paziente non ha più presentato alterazioni del tono dell'umore né si sono evidenziati eventi avversi correlabili al trattamento.

Caso clinico n. 2

C. è una donna di 29 anni, nubile. Primogenita, ha due sorelle ed un fratello che godono buona salute. La madre viene descritta come "fortemente ansiosa" ed apprensiva. Il padre, titolare di un laboratorio fotografico, riferisce di aver sofferto di periodi di depressione dell'umore. Il clima familiare è caratterizzato dalla evidente conflittualità tra le figure genitoriali. La paziente ha avuto un normale sviluppo psicofisico, presentando il menarca a 11 anni e successivi cicli mestruali regolari. Nell'età scolare, nonostante le buone capacità intuitive e di comprensione, ripete due anni della Scuola Media Inferiore. Conseguisce il diploma di estetista, esercitando questa attività solo per poco

tempo, per poi aiutare il padre, peraltro in modo saltuario. Socievole ed estroversa, intesse facilmente rapporti ed amicizie, mostrandosi particolarmente orgogliosa del proprio aspetto fisico, da "fotomodella". Fidanzata con un ragazzo geloso e possessivo, questi tende ad escluderla dalla frequentazione di altre amicizie, imponendole una vita ritirata che C. sopporta mal volentieri. Per questo motivo il rapporto è segnato da frequenti litigi e brevi separazioni, che motivano crisi di "sconforto" in C. Cinque anni prima della nostra osservazione, C. inizia a manifestare una crescente preoccupazione per l'aspetto del proprio naso, che le appare "brutto e deforme", nonostante la chiara evidenza contraria. Per questo, trascorre molto tempo in estenuanti manovre cosmetiche. Nonostante il parere contrario dei familiari e del fidanzato, la paziente si sottopone ad una plastica nasale. Segue un intenso periodo di disagio per la modificata fisionomia del volto. Nei mesi successivi C. sembra progressivamente adattarsi alla situazione, riprendendo le proprie attività. Circa un anno prima del contatto con il nostro Servizio, i genitori notano una progressiva cambiamento nel comportamento di C., che nel corso dei mesi diviene sempre più insicura, taciturna, e facilmente irritabile. C. appare infatti depressa, priva di ogni interesse; è frequentemente insonne e lamenta continui disturbi somatici, riferiti soprattutto ad una sempre più pervasiva ed irrazionale convinzione di essere incinta. Viene consultato uno psichiatra del servizio pubblico, che prescrive una terapia con paroxetina, 30 mg/die, ed aloperidolo, 2 mg/die, sostituendo quest'ultimo con risperidone, 3 mg/die, a seguito della comparsa di tremore e rigidità extrapiramidale. La rapida comparsa di amenorrea aggrava in C. il timore di essere incinta. Nessuna rassicurazione o evidenza vale a distogliere C. dalle sue preoccupazioni legate alla gravidanza che motivano l'ostinato rifiuto di assumere la terapia, per le possibili conseguenze. La paziente sembra vivere i suoi timori come una espiazione di presunte colpe, parla di "castigo di Dio", si consulta ripetutamente con Sacerdoti e si impegna in una assidua lettura della la Bibbia, di cui tiene una copia sempre con sé. Quando giunge alla nostra osservazione, la paziente mantiene inizialmente un atteggiamento di scarsa collaborazione. L'umore è francamente depresso, l'ideazione povera e dominata dal timore di essere incinta. Pur escludendo di aver avuto rapporti

sessuali non protetti, non riesce a fornire alcuna plausibile spiegazione della sua preoccupazione, e manifesta un intenso senso di vergogna. I genitori riferiscono che, nelle ultime settimane, C., solitamente molto attenta al suo aspetto, è apparsa sciatta e trasandata, trascorrendo gran parte del tempo a letto, rifiutandosi di vedere gli amici ed il fidanzato. Non sono riferiti agiti suicidari, ma i familiari riferiscono di avere più volte sentito la paziente pronunciare frasi allusive ad una incapacità di continuare a vivere nella "sofferenza" e ad una scarsa speranza di "togliersi quei pensieri dalla testa" e di poter essere aiutata a risolvere i suoi problemi. L'esame clinico evidenzia un evidente rallentamento motorio, una postura rigida, la facies ipomimica con rarità dell'ammiccamento. La MADRS è di 37. La paziente si convince ad intraprendere una nuova terapia, dopo rassicurazioni circa l'assenza di conseguenze del trattamento su una eventuale gravidanza. Viene istituita terapia con sertralina, 200 mg/die, e quetiapina, di cui viene raggiunta una dose di 400 mg/die nell'arco di una settimana, con successivo incremento a 600 mg/die nella settimana successiva. Già al primo controllo clinico (fine della seconda settimana) e, in misura maggiore alla successiva visita (fine della quarta), si apprezza un sostanziale miglioramento del tono dell'umore (MADRS rispettivamente 27 e 21), che si accompagna ad una riduzione dei timori di gravidanza, al ritorno del normale ritmo sonno/veglia e ad una graduale ripresa dei contatti sociali. Alla fine della sesta settimana di trattamento la paziente appare critica e consapevole della natura irrazionale ed intrusiva delle sue preoccupazioni, che tendono a risolversi ulteriormente nelle settimane successive. A partire dalla dodicesima settimana (MADRS = 15), a causa della sonnolenza diurna che C. riferisce interferire con la collaborazione al lavoro del padre, la posologia di quetiapina viene gradualmente ridotta fino a raggiungere, entro le successive due settimane, la dose di mantenimento di 400 mg. La dose di sertralina viene contemporaneamente ridotta a 100 mg/die. Ad oltre due anni dall'inizio della terapia, C. è stabilmente eutimica (MADRS = 7), senza presentare effetti collaterali dovuti al trattamento, con l'esclusione di un lieve incremento ponderale (circa 2 kg), agevolmente controllato da un opportuno regime dietetico. I restanti parametri vitali, le indagini ematochimiche e l'ECG si sono mantenuti nella norma.

Caso clinico n. 3

E. è un ragazzo di 17 anni, figlio unico, i genitori si sono separati quando aveva 3 anni. Da allora vive insieme alla madre ed ai nonni materni. La madre è affetta da DB e disturbo da abuso di sostanze (DAS) (alcohol), con totale assenza di insight: non avrebbe mai assunto alcuna terapia. E. è nato a termine con parto spontaneo, dopo una gravidanza decorsa irregolarmente a causa di minaccia d'aborto al 1° trimestre di gestazione. Non vengono riferite complicanze peri o postnatali. Le notizie sullo sviluppo psicomotorio sono frammentarie: non riferiti i tempi di acquisizione del controllo del capo e del tronco; primi passi a 11 mesi; sviluppo del linguaggio riferito nella norma. Tuttora presenta saltuaria enuresi notturna ed encopresi.

Dall'età di 7 anni E. è stato seguito presso un Servizio Territoriale di Neuropsichiatria Infantile presso cui venne posta diagnosi di "problemi affettivo relazionali e disturbo generalizzato dell'apprendimento". Sulla base di tale diagnosi fu attribuito l'insegnante di sostegno dalla II sino alla V elementare. Ha ripetuto la II elementare e la I media. Nell'ottobre 2002, all'età di 13 anni, viene visitato, per la prima volta presso la Clinica Universitaria: si presenta disponibile al colloquio, inizialmente collaborante, mostra inibizione comportamentale con coetanei ed adulti. Moderatamente sovrappeso. Mostra significative difficoltà nel funzionamento sociale e cognitivo confermate anche dai familiari. Una valutazione formale del livello cognitivo mediante *Wechsler Intelligence Scale for Children Revised* (WISC-R), mette in evidenza un Quoziente Intellettivo Totale (QIT) 68; Quoziente Intellettivo Verbale (QIV) 74; Quoziente Intellettivo Performance (QIP) 64. Viene suggerito un intervento di sostegno psicosociale da coordinare a cura del Servizio Territoriale di Neuropsichiatria Infantile di competenza.

Negli anni successivi, il ragazzo diviene oggetto di derisione da parte dei compagni: si recava a scuola vestito, dalla madre, in maniera bizzarra, spesso con la cravatta o il papillon di colori vivaci, associato a pantaloni della tuta da ginnastica e scarpe da tennis. A scuola, diveniva talvolta improvvisamente polemico, si alzava dal banco improvvisamente, rideva spesso in maniera apparentemente insensata. Scarsi i contatti sociali al di fuori della scuola: trascorrevano le sue serate in casa a guardare videocassette, a scrivere storie su un super eroe da

lui inventato, oppure a disegnare fumetti. E. ha peraltro una memoria eccellente: si ricorda le trame e le battute di moltissimi film. I nonni riferiscono a tale periodo il manifestarsi di significativa insofferenza per la situazione familiare, caratterizzata da continui conflitti. E. sosteneva l'esistenza di un mondo alternativo: "Nel 2015 tutto tornerà come voglio io"; chiedeva spesso "dammi un colpo in testa così dimentico tutto". Riferiti anche episodi di depersonalizzazione ("il mondo è una replica") ed episodiche idee di morte ("il mio problema non ha soluzioni, mi uccido così finisco"). Per diversi anni, tali sintomi sono stati considerati, sia dai familiari che dai clinici di riferimento, come secondari alle caratteristiche sociali e psicopatologiche del nucleo familiare (psicopatologia materna, conflittualità tra madre e nonno, che a sua volta presenta moderata ipertimia con lievi tratti ossessivi). Alla fine del 2004 E. diviene esageratamente polemico anche a casa (contrariamente a come è sempre stato), parla da solo e a voce alta, piange talvolta in modo accorato. Telefona ad ore inopportune (alle 3 del mattino) ad ex compagni delle scuole medie per invitarli ad andare a mangiare una pizza. A scuola e a casa, E. appare sempre più irritabile, teso, estremamente distraibile: i nonni riferiscono "è come se con la sua mente stia rincorrendo altre cose". Presenta inoltre riduzione dell'appetito, diminuito bisogno di sonno con compromissione in ambito scolastico (ritiro da scuola) e familiare. Dopo circa un mese, E. viene inviato dal Servizio Territoriale alla Clinica Universitaria. All'ingresso E. si mostra parzialmente collaborante, l'eloquio appare disorganizzato con perdita dei nessi associativi: passa da un argomento all'altro, procedendo spesso per assonanze. Presenta riso fatuo ed incongruo, idee di riferimento, ipersessualità (fa proposte esplicite all'esaminatrice, mima il rapporto sessuale). L'umore appare instabile, caratterizzato dall'alternanza di pensieri di morte e grandiosità. Effettua in Day Hospital ECG, EEG, routine ematochimica, ormoni tiroidei, cariotipo, ricerca X fragile, risultati nella norma. Considerato il marcato sovrappeso (94,50 kg, 161 cm) e la prevalente disorganizzazione del pensiero, viene prescritta quetiapina e viene programmata la successiva introduzione di uno stabilizzante del tono dell'umore. Alla dose di 300 mg in unica somministrazione serale, la quetiapina ha indotto in poche settimane una marcata riduzione della disorganizzazione del pensiero, del riso incon-

gruo, causando una transitoria lieve sedazione di riduzione dell'appetito (scende a 92 kg) a causa di riferite dispercezioni gustative (sentiva sgradevole il sapore dei cibi) e intolleranza verso il fumo di sigaretta. Dopo circa tre mesi è stato proposto l'inserimento del litio rifiutato dalla madre del ragazzo: "diventerebbe uno zombi".

A luglio arriva, accompagnato dal nonno, al Pronto Soccorso in stato di marcata eccitazione psicomotoria. Ricoverato d'urgenza presso la stessa Clinica Universitaria di Neuropsichiatria Infantile, all'ingresso presentava euforia, iperattività motoria, logorrea con frequente perdita dei nessi associativi. Se contraddetto diveniva marcatamente irritabile; presentava saltuarie idee di riferimento nei confronti del nonno e dei sanitari "sei Satana, mi vuoi uccidere" e del tutore scolastico "è tutta colpa sua". I nonni riferiscono che nell'ultimo mese la terapia prescritta è stata assunta in maniera saltuaria: nei due giorni precedenti il ricovero, E. ha presentato progressiva elevazione del tono dell'umore, insonnia, marcata irritabilità con turpiloquio, aggressività verbale ed anche fisica nei loro confronti.

Dal primo giorno di ricovero è stata somministrata nuovamente la quetiapina a dosi crescenti fino a 800 mg (dose iniziale 100 mg, raddoppiata giornalmente con dose finale raggiunta in quinta giornata) in due somministrazioni, associato al carbonato di litio 900 mg/die (*litiemia allo steady state* 0,51 mmol/L). Dopo alcuni giorni di persistente marcata variabilità del tono dell'umore con rapido passaggio dall'euforia con grandiosità al pianto sconcolato, frequenti idee di morte e saltuaria ideazione suicidaria, è stato possibile osservare un rapido miglioramento del tono dell'umore: per diversi giorni ha ripetutamente richiesto materiali per la stesura di un libro di fantascienza, mostrandosi però rispettoso delle regole e accondiscendente nei confronti delle indicazioni del personale infermieristico. Tale terapia ha causato lieve tachicardia sinusale (105/min) e lieve transitorio aumento delle ALT e γ GT. È stata osservata anche stipsi e modesta ritenzione urinaria regrediti spontaneamente nel giro di una settimana.

In decima giornata, E. si presenta eutimico anche se ancora lievemente teso, adeguato nelle situazioni sociali, collaborante nei confronti del personale, premuroso nei confronti degli altri ricoverati e dei familiari e viene pertanto dimesso. Attualmente, sette mesi dopo l'esordio dell'episodio che causato

il ricovero, E. assume 500 mg di quetiapina e 1200 mg di litio (litiemia 0,67 mmol/L). Pesa 95,50 kg. Frequenta la scuola, l'umore è eutimico, presenta maggiore insight (i nonni dicono che "è come se avesse preso coscienza delle cose, tanto che si preoccupa dei problemi di salute della madre!"). Restano scarsi i rapporti sociali e ancora si rifiuta di riprendere a frequentare gli scout ed a praticare attività sportiva (Kung-fu). È stata programmato un intervento integrato (terapia farmacologia, insegnante di sostegno a scuola, educatore a casa, inserimento in ludoteca o gruppi di ragazzi) al fine di sviluppare le capacità di relazione sociale e garantire capacità di apprendimento adeguate al livello cognitivo. Il progressivo miglioramento del quadro psicopatologico è stato misurato mediante i punteggi della *Brief Psychiatric Rating Scale*: (Score totale al ricovero: 96, alla dimissione: 40, dopo 7: mesi 27) e della *Child-Global Assessment Scale* (Scala per la misurazione del funzionamento globale, punteggio da 20 al ricovero, a 55 attuale).

Discussione

L'efficacia della quetiapina nei disturbi dell'umore è stata interpretata come la risultante delle sue peculiari caratteristiche farmacologiche. In modo analogo agli antidepressivi di nuova generazione, quali gli SSRI, gli inibitori del reuptake della noradrenalina (NARI) e gli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA), e alla terapia elettroconvulsiva (ECT), la quetiapina appare in grado di determinare la down-regulation del recettore serotoninergico 5-HT_{2A}, un meccanismo comune che correla alla attività antidepressiva esplicata da questi farmaci⁵. Inoltre, la quetiapina è in grado di potenziare, con meccanismi diversi (antagonismo dei recettori α_2 -adrenergici presinaptici e dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A-2C}; agonismo parziale verso i recettori serotoninergici 5-HT_{1A}) l'attività nor-adrenergica e dopaminergica a livello frontale¹⁶.

L'efficacia della quetiapina nei disturbi dell'umore è stata interpretata come la risultante delle sue peculiari caratteristiche farmacologiche. Si ritiene che la quetiapina possa svolgere un'azione antidepressiva interferendo con la trasmissione mediata da serotonina e noradrenalina, amine biogene implicate nella patogenesi dei disturbi affettivi⁵. In particolare, l'azione antagonista della quetiapina nei confronti dei recettori serotoninergici

5HT_{2A} viene ritenuto il più probabile meccanismo responsabile dell'effetto antidepressivo del farmaco. Studi sperimentali hanno inoltre documentato che la quetiapina, in modo analogo a diversi farmaci antidepressivi di nuova generazione, appare in grado di determinare la down-regulation del recettore serotoninergico 5-HT_{2A}, che costituisce pertanto un meccanismo comune a vari farmaci con proprietà antidepressive⁵. Il miglioramento del tono dell'umore da parte della quetiapina può anche essere spiegato col potenziamento della trasmissione noradrenergica a livello corticale. Studi sperimentali hanno infatti dimostrato che la quetiapina, attraverso meccanismi diversi, può determinare un aumento dei livelli di noradrenalina nella corteccia prefrontale di ratto¹⁶. La concomitante azione di blocco del recettore dopaminergico D₂, alla base dell'attività antimaniacale della quetiapina⁵, concorre a spiegare la ridotta incidenza di switch ipo-maniacale osservata nelle fasi depressive del DB con questo farmaco¹⁰, rendendo ragione delle proprietà eutimizzanti e stabilizzatrici del tono dell'umore attribuite a questo farmaco⁴. Queste proprietà sono ben evidenti nei casi esposti. Essi offrono alla considerazione alcuni aspetti comuni che ne consentono una trattazione unitaria. Il disturbo dell'umore nei primi due quadri clinici è costituito da un episodio depressivo maggiore (EDM) che, relativamente al primo paziente, denuncia l'appartenenza allo spettro bipolare per la presenza di aspetti temperamentali ipertimici. Il positivo effetto della quetiapina in questo paziente ribadisce l'efficacia della quetiapina nella depressione bipolare^{1 4 10 17-18}, con un effetto che verosimilmente si estende anche alla "normalizzazione" di sottostanti alterazioni temperamentali. Questo ultimo dato appare di rilevante interesse, alla luce della considerazione che il mancato riconoscimento e l'inadeguato controllo di "soft bipolar signs" in soggetti con episodio indice depressivo determinano un'elevata probabilità di switch contropolare e/o di transizioni verso gli stati misti¹⁹. Il primo quadro clinico è, inoltre, caratterizzato dalla compresenza di tratti ossessivi che, nel corso della depressione indice, configurano un disturbo ossessivo episodico. Tale comorbidità complica piuttosto frequentemente il decorso dei DB, sulla base verosimilmente di un comune substrato biologico e genetico²⁰. L'associazione tra un SSRI e un antipsicotico atipico, in questi casi, risulta spesso necessaria. Infatti, nessuno stabilizzante dell'umore

ha dimostrato di possedere efficacia nel disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e i farmaci antidepressivi serotoninergici ad effetto anti-ossessivo, quali la clomipramina e gli SSRI, possono indurre switch ipo-maniacale e accelerare la ciclicità dei pazienti bipolari²¹. D'altra parte, l'effetto degli antipsicotici di nuova generazione sull'ossessività è controverso. Infatti, mentre è stata ripetutamente segnalata la possibilità che gli antipsicotici atipici possano esacerbare un preesistente DOC o indurre la comparsa in soggetti inizialmente esenti²², in altri casi essi sono risultati impiegati, come terapia di add-on, nel DOC resistente²³. In particolare, la quetiapina si è mostrata efficace nel trattamento del DOC resistente in add-on agli SSRI in alcuni studi^{24 25}, ma non in altri^{26 27}. Nel caso in esame, l'associazione sertralina-quetiapina ha prodotto un consistente miglioramento della sintomatologia ossessiva verosimilmente attraverso il potenziamento dell'effetto antidepressivo indotto dalla quetiapina. È stato, infatti, proposto che, nei casi di comorbidità tra DB e disturbi d'ansia, la severità della depressione medi la relazione tra le due condizioni e correli significativamente con l'esito del trattamento²⁸.

L'EDM unipolare presentato dalla seconda paziente è stato preceduto da un disturbo da dismorfismo corporeo e complicato da una ideazione prevalente il cui contenuto (l'erronea convinzione di essere incinta o poterlo divenire) sembra assumere la forma del delirio somatico. In questa paziente la quetiapina, associata ad un SSRI, è stata in grado non solo di migliorare le manifestazioni depressive, ma anche di controllare la patologia comorbida. Ciò rinforza l'idea che questo farmaco possa contribuire alla "normalizzazione" di manifestazioni psicopatologiche distribuite lungo uno spettro che, dalla disregolazione affettiva, si allarga a comprendere il discontrollo comportamentale, l'impulsività e la somatizzazione, oltre naturalmente i contenuti deliranti e psicotici. Considerazioni analoghe derivano dalla osservazione della risposta favorevole della quetiapina in alcuni casi gravi di disturbi di personalità del cluster B, ove le predette dimensioni concorrono alla complessa fenomenologia delle manifestazioni sintomatologiche^{29 30}.

Il caso n. 3 è un esempio di trasmissione trans-generazionale del DB: moderata ipertimia con lievi tratti ossessivi nel nonno, lievi tratti ossessivi anche nella nonna, DB e DAS nella madre e DB con lieve ritardo dello sviluppo cognitivo nel ragazzo.

Sebbene la definizione nosografica del DB in età evolutiva sia ancora oggetto di intensa discussione^{31,32} è attualmente comunemente accettato che, in età evolutiva, il disturbo possa presentarsi con un fenotipo "ristretto", simile alle forme classiche ad esordio in età adulta (episodi con inizio e fine ben definibili, durata di almeno 4-7 giorni e sintomi cardine di elevazione del tono dell'umore e grandiosità) ovvero con un fenotipo più "ampio", più frequente in età prepubere ed in prima adolescenza, caratterizzato, piuttosto che dal classico umore elevato, da sintomi non episodici di marcata irritabilità fino alla rabbia persistente, con andamento cronico ed episodi misti con alternanza rapida e molto frequente del tono dell'umore (anche più "microepisodi" nella stessa giornata)^{33,34}.

Il quadro clinico, caratterizzato da estrema variabilità del tono dell'umore, con alternanza rapida, nell'ambito della stessa giornata, di logorrea e grandiosità, irritabilità, significativa diminuzione del tono dell'umore associata ad alterazioni del pensiero (deliri di colpa, idee di morte ed ideazione suicidaria), costituisce una delle classiche espressioni del disturbo in età evolutiva. La presenza del lieve ritardo cognitivo spiega le caratteristiche "intermedie" della sintomatologia, con durata "tipica" dei due episodi, ipomaniacale il primo, francamente maniaco il secondo (forse evoluzione del primo, correlabile anche con la sospensione della terapia farmacologica), ma caratterizzato da rapide e intense variazioni del tono dell'umore, con presenza di alterazioni del pensiero congrue con tali rapide variazioni dell'umore e con il livello cognitivo del ragazzo.

Gli stabilizzanti del tono dell'umore costituiscono la risorsa principale nella terapia del DB anche in età evolutiva^{35,36}. Numerose evidenze indicano però che frequentemente la risposta clinica a tali farmaci è solo parziale³⁷, anche quando due stabilizzanti vengano somministrati in associazione³⁸, rendendo spesso necessaria la somministrazione di antipsicotici. Anche in età evolutiva, gli antipsicotici hanno indicazione nella fase maniaco acuta, in particolare se è presente un grave discontrollo degli impulsi, ostilità, aggressività e/o sintomi psicotici floridi³⁶. L'uso degli antipsicotici convenzionali è fortemente limitato dalla maggiore frequenza, rispetto agli adulti, dagli effetti collaterali. In particolare, gli effetti cognitivi causano la riduzione dell'efficienza intellettuale, facilmente evidenziabile nella persistente diminuzione del-

la resa scolastica, quelli extrapiramidali (distonie acute, acatisia, sintomi Parkinsoniani, eventuale discinesia tardiva) rendono "riconoscibili" gli adolescenti dai loro coetanei, anche dopo al risoluzione delle alterazioni comportamentali e del tono dell'umore, aumentando lo stigma della malattia e compromettendo il recupero funzionale. A tutt'oggi la gran parte degli studi efficacia degli antipsicotici di 2^a generazione sul DB in età evolutiva sono stati condotti in aperto; nell'unico studio controllato è stata utilizzata con successo la quetiapina⁸. Nel caso presentato, la buona tollerabilità della quetiapina ha permesso una titolazione rapida del farmaco; in associazione con i sali di litio, la quetiapina ha indotto un rapido miglioramento del quadro clinico, tale da permettere la dimissione in seconda settimana. Tale miglioramento si è mantenuto costante per i successivi cinque mesi con modesti e transitori effetti indesiderati di tipo anticolinergico (tachicardia, stipsi e ritenzione urinaria), forse correlabili alla rapida titolazione della quetiapina. È interessante notare che, anche nel caso descritto, la quetiapina sembra aver indotto un significativo miglioramento delle funzioni cognitive (si preoccupa della salute della madre, riprende con buon rendimento la frequenza scolastica, etc.), come osservabile su pazienti adulti^{39,40}. In tutti i casi clinici descritti la quetiapina è risultata efficace a dosi e con modalità di titolazione diverse, come già emerso in precedenti studi⁴¹⁻⁴³. Ciò consente un approccio flessibile al trattamento, adattando le modalità di impiego del farmaco al singolo paziente e alla situazione clinica. Se, infatti, dosi inizialmente più alte possono favorire la stabilizzazione del quadro clinico, dosi inferiori possono essere utili per il mantenimento, sebbene alcuni pazienti possano giovare di dosi più basse sin dall'inizio. La buona tollerabilità del farmaco risulta confermata anche nei casi qui esposti, nei quali si è evidenziata la persistenza dell'effetto anche nella terapia di continuazione.

Conclusioni

Negli ultimi anni, gli antipsicotici atipici hanno profondamente ampliato le opzioni terapeutiche dei disturbi dell'umore, soprattutto per quanto riguarda il DB e, in misura minore ma significativa dal punto di vista della pratica clinica, anche per la depressione unipolare con caratteristiche psicotiche o resistente ai soli antidepressivi^{15,44}. Sulla ba-

se delle peculiari caratteristiche farmacodinamiche di questi farmaci, si va sempre più affermando un uso "off-label" per comprendere condizioni quali i gravi disturbi di personalità, il DOC resistente, la comorbidità psichiatrica nei soggetti con abuso di sostanze e i disturbi pervasivi dello sviluppo e bipolari in età evolutiva⁴⁵⁻⁴⁶. La quetiapina, in particolare, sembra possedere, oltre al classico effetto antipsicotico, anche la capacità di stabilizzare del tono dell'umore, tanto nella fase maniacale che depressiva, di ridurre i sintomi ansiosi e, più in generale, di "normalizzare" alcune dimensioni psicopatologiche quali l'irritabilità, l'impulsività, l'aggressività, l'ostilità e la somatizzazione⁴⁷. Analogamente ai casi qui presentati, questi aspetti si ritrovano spesso variamente espressi nel quadro clinico che caratterizza la bipolarità in età evolutiva e le forme sub-sindromiche o attenuate dell'adulto, così come possono complicare quadri depressivi unipolari con fenomenica atipica rispetto alla presentazione "classica". Inoltre, essi possono costituire fattori di confondimento diagnostico o di scarsa risposta ai trattamenti tradizionali. È auspicabile che ulteriori studi clinici controllati e più ampie casistiche di pazienti confermino i risultati delle nostre osservazioni.

Bibliografia

- Dando TM, Keating GM. *Quetiapine. A review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder*. *Drugs* 2005;65:2533-2551.
- Nemeroff CB, Kinkad B, Goldstein J. *Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing*. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 13):5-11.
- Kapur S, Seeman P. *Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis*. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
- Vieta E. *Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: focus on quetiapine*. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:225-36.
- Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. *Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanism of action*. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 5):40-8.
- Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. *Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomized, placebo-controlled studies*. *Curr Med Res Opin* 2005;21:923-34.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. *Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Bipolar Disor* 2004;6:213-23.
- Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. *Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-23.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II Depression*. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
- Kasper S, Heiden A. *Augmentation of citalopram with quetiapine*. *Eur Neuropsychopharmacology* (in press).
- Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE, DiGiovanni SK, Hattab H, Ray JB, et al. *Quetiapine alone or added to a mood stabilizer for serious mood disorder*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:728-32.
- Vavrusova L. *Quetiapine in the treatment of non-psychotic depression*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:S104.
- Adson DE, Kushner MG, Eiben KM, Schulz SC. *An open trial of quetiapine for anxiety in patients receiving an SSRI*. *Biol Psychiatry* 2002;51(Suppl):180S.
- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. *The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:975-81.
- Pira L, Mongeau R, Pani L. *The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex*. *Eur J Psychopharmacol* 2004;504:61-4.
- Gao K, Calabrese JR. *Newer treatment studies for bipolar depression*. *Bipolar Disorders* 2005;7(Suppl. 5):13-23.
- Keck Jr PE. *Bipolar Depression: a new role for atypical antipsychotics?* *Bipolar Disorders* 2005;7(Suppl. 5):34-40.
- Koukopoulos AT, Koukopoulos AI. *Agitated Depression as a mixed state and the problem of melancholia*. In: Akiskal HS, editors. *Bipolarity: beyond classic mania*. The Psychiatric Clinics of North America 1999;22:547-64.
- Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, Ajdacic V, et al. *Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:65-71.

- ²¹ Perugi G, Toni C, Akiskal HS. *Anxious-bipolar comorbidity. Diagnostic and treatment challenge*. In: Akiskal HS, editors. *Bipolarity: beyond classic mania*. The Psychiatric Clinics of North America 1999;22:565-83.
- ²² Khullar A, Chue P, Tibbo P. *Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotics-induced OCS*. J Psychiatry Neurosci 2001;26:55-9.
- ²³ Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. *Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms? A systematic review*. J Affect Disorder 2004;82:167-74.
- ²⁴ Bogan AM, Koran LM, Chuong HW, Vapnik T, Bysritsky A. *Quetiapine augmentation in obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors. An open-label study*. J Clin Psychiatry 2005;66:73-9.
- ²⁵ Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors*. J Clin Psychiatry 2004;65:1040-8.
- ²⁶ Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. *Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study*. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:223-6.
- ²⁷ Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. *Quetiapine augmentation of SRIs treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. BMC Psychiatry 2005;5:5.
- ²⁸ Gaudiano BA, Miller IW. *Anxiety disorder comorbidity in bipolar I disorder: relationship to depression severity and treatment outcome*. Depress Anxiety 2005;21:71-7.
- ²⁹ Villeneuve E, Lemelin S. *Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target*. J Clin Psychiatry. 2005;66:1298-303.
- ³⁰ Hilger E, Barnas C, Kasper S. *Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder*. World J Biol Psychiatry 2003;4:42-4.
- ³¹ Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. *Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:459-67.
- ³² McClellan J. *Commentary: treatment guidelines for child and adolescent bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:236-9.
- ³³ Geller B, Williams M, Zimerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. *Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling*. J Affect Disord 1998;51:81-91.
- ³⁴ Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. *Defining clinical phenotypes of juvenile mania*. Am J Psychiatry 2003;160:430-7.
- ³⁵ Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. *A pharmacotherapy algorithm for stabilization and maintenance of pediatric bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:859-67.
- ³⁶ Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M; Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. *Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:213-35.
- ³⁷ Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. *Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial*. Bipolar Disord 2005;7:266-73.
- ³⁸ Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. *Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:409-17.
- ³⁹ Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kitis A, Arkar H, Akvardar Y. *Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:233-8.
- ⁴⁰ Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:457-72.
- ⁴¹ Nagy J. *Efficacy, safety and tolerability of quetiapine: short-term high doses with long-term follow-up*. Int J Psychiatry Clin Practice 2005;9:16-21.
- ⁴² Smith MA, McCoy R, Hamer-Maansson J, Brecher M. *Rapid dose escalation with quetiapine: a pilot study*. J Clin Psychopharmacol 2005;25:331-5.
- ⁴³ Gianfrancesco F, Wang RH, Pesa J. *Relationship between initial quetiapine dose and effectiveness as reflected in subsequent mental health service use among patients with schizophrenia or bipolar disorder*. Val Health 2005;8:471-8.
- ⁴⁴ Yatham LN. *Atypical antipsychotics for bipolar disorder*. Psychiatr Clin N Am 2005;28:325-47.
- ⁴⁵ Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. *Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review*. Ann Gen Hosp Psychiatry 2004;3:4.
- ⁴⁶ Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. *Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders*. J Psychiatry Neurosci 2004;29:452-7.
- ⁴⁷ Mishra A, Moore PB, Hobbs R. *Does quetiapine have mood altering properties?* J Psychopharmacol 2004;18:281-4.