

Razionale farmacologico per l'utilizzazione della quetiapina nel disturbo bipolare

Pharmacological rationale for the use of quetiapine in bipolar disorder

E. SPINA

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina e IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina, Italy

Key words

Quetiapine • Bipolar disorder • Acute mania • Bipolar depression • Dopamine receptors • Serotonin receptors • Neurotrophic factors • Neurogenesis

Correspondence: Prof. Edoardo Spina, Sezione di Farmacologia, Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina, Policlinico Universitario, via Consolare Valeria, 98125 Messina, Italy
Tel. +39 090 2213647
Fax +39 090 2213300
espina@unime.it

Summary

Quetiapine, a dibenzothiazepine derivative, is a novel antipsychotic with established efficacy in the treatment of schizophrenia. Quetiapine interacts with multiple neurotransmitter receptors and displays a greater affinity for serotonin 5HT₂ than for dopamine D₂ receptors. In recent years, quetiapine, as well as other atypical antipsychotics, has emerged both as an alternative and an adjunct to conventional mood stabilisers in the treatment of the different phases of bipolar disorder. The manic phase of the illness is the best studied and the efficacy of most atypical agents is well documented. Evidence for efficacy of newer antipsychotics in the depressive phase is emerging and, at this stage, controlled data are available only for quetiapine and olanzapine. Information on the usefulness of atypical antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder is still limited.

The mechanism of action of quetiapine and other newer antipsychotics in bipolar disorder is only partially known. The antagonistic effect at dopamine D₂ receptors is likely to be responsible for the antimanic effect of both conventional and atypical antipsychotics. On the other hand, multiple neurotransmitter mechanisms have been postulated to play a role in the effective treatment of quetiapine and olanzapine in bipolar depression, including diverse targets as serotonin, noradrenaline and dopamine. While neurotransmitter and receptor mechanisms may account for the effects of novel antipsychotics in the acute phases of bipolar disorder, different molecular and structural mechanisms may justify their use in the maintenance phase. In this regard, recent experimental evidence indicates that repeated administration of quetiapine and other novel antipsychotics may modify the expression of proteins that may influence neuronal plasticity, thus exerting a neurotrophic and neuroprotective effect. It can be hypothesized that these long-term adaptive modifications may represent the pharmacological rationale for the use of these agents also in the continuation and maintenance therapy of bipolar disorder.

Il disturbo bipolare è una patologia ricorrente con tendenza alla cronicizzazione, disabilitante, associata ad elevati tassi di comorbidità, la cui prevalenza nella popolazione generale è di circa l'1-2%¹. Tale disturbo presenta un decorso clinico peculiare, caratterizzato dal ripetersi o l'alternarsi di episodi depressivi, maniacali, ipomaniacali o misti intervallati da periodi di remissione completa o parziale di durata variabile. La neurobiologia e l'eziopatogenesi del disturbo bipolare sono ancora solo in parte conosciute. Alterazioni neurotrasmettitoriali, dei sistemi dei secondi messaggeri e di trasduzione del segnale ed atrofia neuronale sono alcuni dei meccanismi fisiopatologici proposti per spiegare l'origine del disturbo bipolare².

Diverse classi di farmaci, fra cui litio, anticonvulsivanti, antipsicotici ed antidepressivi, si sono dimostrate efficaci nel trattamento di almeno una delle fa-

si del disturbo, ma pochi si sono dimostrati sicuramente efficaci in tutte le fasi della malattia e nelle prevenzione delle recidive^{3,4}. Inoltre, pur concordando sul fatto che l'obiettivo del trattamento farmacologico sia quello di controllare l'episodio acuto, maniacale o depressivo, senza indurre uno contropolare, non vi è ancora un generale consenso su cosa sia uno stabilizzatore dell'umore. Secondo un criterio più ampio, viene definito come stabilizzatore dell'umore un farmaco efficace in almeno una delle tre fasi del disturbo bipolare (fase maniacale, fase depressiva, fase di mantenimento) senza indurre un aumento di frequenza o intensità delle altre fasi⁵. Seguendo invece un criterio più restrittivo, stabilizzatori dell'umore devono essere considerati quei farmaci efficaci in almeno due fasi del disturbo bipolare⁶.

Negli ultimi anni, studi clinici controllati e randomizzati hanno documentato l'efficacia degli antipsi-

cotici atipici, chiamati anche nuovi antipsicotici o antipsicotici di seconda generazione, in diverse fasi del disturbo bipolare, sia in associazione ai tradizionali stabilizzatori dell'umore, quali litio, acido valproico e carbamazepina, che in alternativa a questi ^{7,8}. Diversi nuovi antipsicotici si sono rivelati efficaci nel trattamento della fase maniacale ed alcuni composti hanno già ottenuto o stanno per ottenere l'indicazione all'uso in questa fase del disturbo. Più recentemente è stata documentata l'efficacia di olanzapina e quetiapina nella fase depressiva del disturbo bipolare, suggerendo che questi farmaci possano presentare proprietà antidepressive senza destabilizzare l'umore ^{9,10}.

In questo lavoro, partendo dalle recenti evidenze di efficacia della quetiapina nel trattamento del disturbo bipolare, sarà preso in esame il razionale farmacologico per l'utilizzo di questa molecola nelle diverse fasi del disturbo.

Proprietà farmacologiche della quetiapina

La quetiapina è un antipsicotico atipico appartenente alla classe delle dibenzotiazepine che, dapprima approvato per il trattamento della schizofrenia, ha ottenuto successivamente anche l'indicazione per l'episodio maniacale acuto. Recentemente è stata dimostrata la sua efficacia nel trattamento della fase depressiva del disturbo bipolare ¹⁰.

Le principali proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della quetiapina sono state descritte in diverse rassegne della letteratura ¹¹⁻¹³.

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

La quetiapina viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale ed il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) viene raggiunto generalmente dopo 1-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta non è stata determinata per la mancanza di una formulazione endovenosa. Nell'ambito dei dosaggi terapeutici (fino a 750 mg/die), la C_{max} e l'area sottesa dalla curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) aumentano in modo proporzionale alla dose, dimostrando una cinetica lineare. La quetiapina presenta un grado di legame alle proteine plasmatiche dell'83%. Dopo somministrazione orale di quetiapina radiomarcata, il 73% della radioattività viene escreta nelle urine ed il 21% nelle feci. Meno dell'1% della quetiapina radiomarcata viene escreta in forma imm modificata. La quetiapina viene estesamente metabolizzata a livello epatico attraverso reazioni ossidative, quali solfossidazione, idrossilazione, dealchilazione, catalizzate dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), principalmente dal CYP3A4 e marginalmente dal CYP2D6, seguite da coniugazione con acido glucu-

ronico. Dei numerosi metaboliti formati, due derivati 7-idrossilati conservano una debole attività farmacologica, ma sono presenti nel plasma a concentrazioni molto più basse della quetiapina per cui è improbabile che contribuiscano in modo significativo alla sua azione farmacologica. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 6-7 ore e la *clearance* varia tra 84 e 113 litri/ore. Concentrazioni plasmatiche stabili (condizioni di *steady-state*) vengono raggiunte dopo circa 2-3 giorni dall'inizio del trattamento. Poiché l'eliminazione della quetiapina è rallentata nell'anziano e nei pazienti con insufficienza epatica e renale, un aggiustamento posologico si rende necessario in queste condizioni. Il sesso ed il fumo di sigaretta non influenzano invece i parametri farmacocinetici della quetiapina.

PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

La quetiapina, come la clozapina e l'olanzapina, viene considerato un antagonista multirecettoriale, in quanto interagisce con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali (Tab. I) ¹⁴. La quetiapina agisce come un debole antagonista dei recettori dopaminergici, dimostrando una maggiore affinità per i recettori D_2 rispetto ai D_1 e D_4 . La quetiapina presenta inoltre una maggiore affinità nei confronti dei recettori serotoninergici $5HT_{2A}$ che non per i recettori dopaminergici D_2 ^{15,16}. Si ritiene che l'antagonismo bilanciato dopamina/serotonina svolga un ruolo importante nello spiegare la bassa frequenza di effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia e la maggiore efficacia sui sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia. Inoltre, a differenza degli antipsicotici tradizionali e di alcuni atipici, la quetiapina si dissocia rapidamente dai recettori D_2 consentendo alla dopamina endogena di superare il blocco recettoriale a livello nigrostriatale e tuberoinfundibolare ¹⁷⁻¹⁹. Anche questo può contribuire a spiegare la ridotta tendenza ad indurre effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia. La quetiapina agisce inoltre come agonista parziale nei confronti dei

Tab. I. Profilo recettoriale della quetiapina. *Receptor profile of quetiapine.*

Recettore	Costante di dissociazione* (nM)
α_1 -adrenergico	8,1
α_2 -adrenergico	80
D_2 -dopaminergico	770
H_1 -istaminergico	19
M_1 -muscarinico	1400
$5HT_{1A}$ -serotoninergico	300
$5HT_{2A}$ -serotoninergico	31
$5HT_{2C}$ -serotoninergico	3500

* = Più basso il valore, maggiore l'affinità.

recettori serotoninergici 5HT_{1A}. Contrariamente alla clozapina, la quetiapina possiede una debole affinità per i recettori muscarinici che spiega il basso rischio di effetti indesiderati di tipo anticolinergico. La quetiapina è invece un potente bloccante dei recettori H₁-istaminergici e α₁-adrenergici.

Studi elettrofisiologici hanno confermato che la quetiapina, come la clozapina e l'olanzapina, dimostra una maggiore selettività nei confronti dei recettori D₂ del sistema limbico (area A10) rispetto a quelli del sistema nigro-striatale (area A9). La quetiapina induce inoltre l'espressione del gene c-fos nel nucleo accumbens, ma non nello striato dorsolaterale, ed aumenta l'immunoreattività FosB-like nel sistema limbico e nella corteccia prefrontale, ma non nello striato dorsolaterale²⁰.

Studi di *brain imaging* effettuati con la PET o la SPECT hanno dimostrato che la quetiapina presenta un basso e transitorio grado di occupazione per i recettori D₂ striatali, un grado di occupazione più elevato per i recettori 5HT_{2A} che non per i recettori D₂ ed una occupazione preferenziale nei confronti dei recettori extrastriatali²¹⁻²³. In particolare, alla dose di 450 mg/die, la quetiapina ha presentato un'occupazione recettoriale del 57% nei confronti dei recettori 5HT_{2A} e del 30% verso i recettori D₂, mentre alla dose di 750 mg/die, il grado di occupazione recettoriale era del 74% nei confronti dei recettori 5HT_{2A} e del 41% nei confronti dei D₂²³. Questi studi hanno inoltre documentato che la velocità di distacco della quetiapina dal legame recettoriale avviene più lentamente rispetto alla velocità di eliminazione plasmatica, giustificando l'utilizzo di una sola somministrazione giornaliera nonostante la breve emivita plasmatica. In particolare, è stata riportata un'emivita di occupazione di circa 10 ore nei confronti dei recettori D₂ e di 27 ore nei confronti dei recettori 5HT₂²¹.

Quetiapina nella fase maniacale del disturbo bipolare: rationale farmacologico

Gli antipsicotici, sia di prima che di seconda generazione, sono ampiamente utilizzati nel trattamento acuto dell'episodio maniacale²⁴. L'utilizzazione degli antipsicotici tradizionali in associazione al litio o ad altri stabilizzatori dell'umore, quali acido valproico o carbamazepina, nella terapia della fase maniacale del disturbo bipolare è stata una pratica consolidata per alcuni decenni. Le ragioni di questa associazione sono da ricercare nella necessità da parte del clinico di disporre di farmaci in grado di trattare in modo efficace i sintomi della fase maniacale acuta nel breve termine, mentre il litio e gli altri stabilizzatori dell'umore mostrano una latenza dell'effetto terapeutico di alcune settimane. L'uso degli antipsico-

Tab. II. Meccanismo d'azione degli antipsicotici nella fase maniacale del disturbo bipolare. *Mechanism of action of antipsychotics in the manic phase of bipolar disorder.*

Effetti a breve termine – Azione antimaniacale della quetiapina

- Antipsicotici tradizionali
 - Blocco recettori D₂ postsinaptici nel sistema limbico
- Antipsicotici atipici
 - Blocco recettori D₂ postsinaptici nel sistema limbico
 - Normalizzazione della trasmissione aberrante attraverso il blocco multirecettoriale

tici di prima generazione è tuttavia gravato da un elevato rischio di effetti indesiderati di tipo extrapiramidale, che sono più frequenti e più gravi nei pazienti con disturbo bipolare rispetto a quelli con schizofrenia, e dalla possibile induzione di *switches* in fase depressiva²⁵. Negli ultimi anni, numerose evidenze cliniche hanno documentato l'efficacia antimaniacale di diversi antipsicotici di seconda generazione, in particolare olanzapina, risperidone, quetiapina, clozapina, ziprasidone ed aripiprazolo^{7,8}. Gli antipsicotici atipici, sia in monoterapia che in associazione ad altri stabilizzatori dell'umore, sono generalmente preferiti agli antipsicotici tradizionali nel trattamento della fase maniacale del disturbo bipolare per il più favorevole profilo di tollerabilità²⁴. Per quel che riguarda la quetiapina, due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, hanno dimostrato la sua efficacia in monoterapia nel trattamento della fase maniacale del disturbo bipolare^{26,27}. Uno studio multicentrico ha inoltre documentato una maggiore efficacia della quetiapina in associazione con litio o valproato rispetto agli stabilizzatori da soli²⁸. In questi studi la quetiapina è stata somministrata ad una dose massima di 800 mg/die, in due somministrazioni giornaliere.

Il meccanismo farmacologico responsabile dell'azione antimaniacale della quetiapina, così come degli altri farmaci antipsicotici, è diverso da quello dei tradizionali stabilizzatori dell'umore. Infatti, a differenza degli antipsicotici, il litio, l'acido valproico e la carbamazepina non sembrano interagire specificamente con recettori di membrana. Il litio deve probabilmente la sua azione di stabilizzatore dell'umore alla capacità di inibire vari enzimi in grado di modificare diverse vie di *signalling* intracellulare, quali inositolo monofosfatasi (IMPasi), inositolo polifosfato fosfatasi (IPPasi) e glicogeno sintasi chinasi-3b (GSK-3b)^{29,30}. L'attività di stabilizzatori dell'umore dell'acido valproico e della carbamazepina è verosimil-

mente da ricondurre alla loro capacità di inibire il *fi-ring* ad alta frequenza dei canali per il sodio e, nel caso dell'acido valproico, anche di bloccare i canali voltaggio-dipendenti per il calcio^{29,30}. Per quel che riguarda gli antipsicotici, sia tradizionali che atipici, è invece probabile che, come per il trattamento dei sintomi positivi della schizofrenia, l'azione antimaniacale sia da attribuire all'antagonismo nei confronti dei recettori dopaminergici D₂ postsinaptici a livello mesolimbico, con conseguente normalizzazione di un'alterata funzionalità di tale sistema (Tab. II). Dal punto di vista dell'efficacia gli antipsicotici tradizionali non differirebbero pertanto dagli atipici che tuttavia potrebbero giovare della capacità di normalizzare una neurotrasmissione aberrante attraverso il blocco multirecettoriale che distingue alcuni composti di nuova generazione (quetiapina ed olanzapina)³¹. È indubbio, inoltre, che la diversa azione recettoriale svolga un ruolo cruciale nella comparsa degli effetti collaterali. L'eccessivo blocco dei recettori dopaminergici D₂ a livello nigro-striatale e tubero-infundibolare da parte degli antipsicotici tradizionali provoca la comparsa di effetti extrapiramidali ed iperprolattinemia, così come l'antagonismo sui recettori D₂ a livello mesocorticale potrebbe determinare una compromissione delle funzioni cognitive. La presenza di un blocco bilanciato dei recettori dopaminergici D₂ e serotoninergici 5HT_{2A} da parte degli antipsicotici atipici e la più rapida dissociazione dal recettore dopaminergico D₂ spiegherebbero la minore insorgenza di effetti indesiderati, sia di tipo neurologico che endocrino, da parte degli antipsicotici di seconda generazione. Sulla base di queste considerazioni, la necessità di raggiungere un adeguato grado di blocco dei recettori D₂ a livello mesolimbico per il controllo della sintomatologia maniacale fornisce il razionale per l'utilizzazione di dosaggi elevati di quetiapina nel trattamento della fase maniacale del disturbo bipolare.

Quetiapina nella fase depressiva del disturbo bipolare: rationale farmacologico

Non è stato ancora raggiunto un generale consenso sulla strategia ottimale di trattamento farmacologico della fase depressiva del disturbo bipolare³². Infatti, sia il litio che gli anticonvulsivanti, con l'eccezione della lamotrigina, non sembrano particolarmente efficaci nella depressione bipolare³³. Tra gli antidepressivi, l'utilizzazione dei triciclici nella fase depressiva del disturbo bipolare è associata a tassi elevati di viraggio in ipomania e mania. I nuovi antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), presentano un più favorevole profilo di tollerabilità rispetto ai triciclici ed un minore rischio di viraggio ipomaniacale o

maniacoale. Nonostante il documentato basso rischio di induzione di mania, gli SSRI vengono generalmente utilizzati in associazione a stabilizzatori dell'umore nel trattamento della depressione bipolare³². Circa l'eventuale impiego di farmaci antipsicotici nella fase depressiva del disturbo bipolare, in particolare nelle depressioni associate a sintomi psicotici, i composti tradizionali non dovrebbero essere utilizzati, perché l'eccessivo blocco del recettore dopaminergico D₂ a livello della corteccia prefrontale potrebbe avere un impatto negativo sul tono dell'umore e sulle funzioni cognitive. Recenti evidenze cliniche hanno invece indicato che i nuovi antipsicotici olanzapina e quetiapina posseggono un'efficacia superiore al placebo nella depressione bipolare^{9,10}. Nello studio con l'olanzapina, l'effetto antidepressivo dell'antipsicotico veniva ad essere incrementato dalla contemporanea somministrazione di fluoxetina⁹. Nel caso della quetiapina, uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane, ha dimostrato l'efficacia del farmaco, somministrato in monoterapia alle dosi di 300 e 600 mg/die, nel trattamento della fase depressiva in pazienti bipolari di tipo I e II¹⁰.

Il meccanismo responsabile dell'azione antidepressiva della quetiapina non è al momento conosciuto. Viene tuttavia ipotizzato che la quetiapina potrebbe svolgere un'azione antidepressiva interferendo, almeno in una fase iniziale del trattamento, con la trasmissione mediata da serotonina, noradrenalina e dopamina, amine biogene implicate nella patogenesi dei disturbi affettivi, attraverso vari meccanismi come suggerito da Yatham et al.³⁴ (Tab. III).

La quetiapina interferisce con la neurotrasmissione serotoninergica presentando alcune analogie con l'azione di diversi antidepressivi di nuova generazione. Questi antidepressivi, sebbene determinino inizialmente un aumento dei livelli di serotonina mediante il blocco della ricaptazione sinaptica, dopo sommini-

Tab. III. Meccanismo d'azione degli antipsicotici nella fase depressiva del disturbo bipolare. *Mechanism of action of antipsychotics in the depressive phase of bipolar disorder.*

Effetti a breve termine – Azione antidepressiva della quetiapina

- Antipsicotici tradizionali
Nessun effetto antidepressivo
 - Possibile depressione per eccessivo blocco D₂
- Antipsicotici atipici
Effetto antidepressivo
 - Blocco 5HT_{2A}
 - Aumento dei livelli di NA e DA nella corteccia prefrontale
 - Aumento aree corticali (c-fos)

strazione cronica inducono modificazioni adattative con iposensibilizzazione o *down-regulation* recettoriale a carico dei recettori 5HT_{2A}. Il tempo necessario per il loro realizzarsi spiegherebbe la ritardata comparsa dell'effetto terapeutico e la tolleranza verso alcuni effetti indesiderati³⁵. Studi PET hanno inoltre documentato che diversi antidepressivi, fra cui gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina, gli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (e la terapia elettroconvulsivante) determinano una *down-regulation* dei recettori 5HT_{2A} nel cervello^{36,37}. Come in precedenza riportato, la quetiapina svolge un'azione di antagonismo nei confronti dei recettori serotoninergici 5HT_{2A}. Studi animali hanno inoltre dimostrato che gli antipsicotici che, come la quetiapina, bloccano i recettori 5HT_{2A} determinano una *down-regulation* degli stessi recettori 5HT_{2A}³⁸. La *down-regulation* dei recettori 5HT_{2A} sembra quindi rappresentare un meccanismo comune alla quetiapina ed a diversi farmaci antidepressivi e costituisce pertanto la più probabile spiegazione per la loro azione antidepressiva. È importante sottolineare che la presenza della concomitante azione antagonista sui recettori D₂ a livello mesolimbico da parte della quetiapina potrebbe rappresentare un importante vantaggio clinico rispetto agli antidepressivi come stabilizzatore dell'umore, contribuendo a prevenire l'eventuale viraggio ipomaniacale. In considerazione della maggiore affinità della quetiapina per i recettori serotoninergici che per quelli dopaminergici è lecito ipotizzare che l'azione antidepressiva si manifesti a dosaggi più bassi di quelli necessari per l'azione antimaniacale, così come riscontrato nella pratica clinica¹⁰.

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, come altri antipsicotici di seconda generazione³⁹, anche la quetiapina determina un aumento dei livelli di noradrenalina e di dopamina nella corteccia prefrontale di ratto^{40,41}. Diversi meccanismi, fra cui l'antagonismo dei recettori α_2 -adrenergici presinaptici e dei recettori serotoninergici 5HT_{2A} e 5HT_{2C}, possono essere responsabili dell'aumentata liberazione di noradrenalina nella corteccia frontale. Il potenziamento della trasmissione dopaminergica nelle strutture corticali potrebbe invece spiegare l'effetto favorevole della quetiapina e di altri nuovi antipsicotici sulle funzioni cognitive. Anche in questo caso, l'aumentato rilascio della dopamina è riconducibile a meccanismi indiretti quali il blocco dei recettori 5HT_{2A} e dei recettori α_2 -adrenergici. I recettori 5HT_{2A} sono localizzati a livello presinaptico su neuroni dopaminergici: la loro stimolazione produce un effetto inibitorio sul rilascio di dopamina, mentre il loro blocco aumenta il *release* di dopamina. Un ulter-

riore meccanismo potenzialmente in grado di spiegare l'incremento di dopamina nella corteccia prefrontale in seguito a somministrazione di quetiapina è rappresentato dall'agonismo parziale verso i recettori 5HT_{1A} che, come i recettori 5HT_{2A}, sono coinvolti nella modulazione del rilascio di dopamina. Vi è una specificità regionale nell'effetto sui recettori 5HT_{1A} poiché l'incremento della dopamina indotto dalla quetiapina si verifica nella corteccia prefrontale, ma non nel nucleo *accumbens*.

La quetiapina presenta infine altre azioni farmacologiche che potrebbero avere un ruolo nello spiegare la sua azione sul tono dell'umore. Essa è attiva infatti sui recettori della neurotensina e del glutammato. Non è noto se la quetiapina possa inibire direttamente i recettori del glutammato, ma è stato documentato che un trattamento cronico con quetiapina può modificare l'espressione di alcune subunità recettoriali del glutammato⁴².

Quetiapina nella fase di mantenimento del disturbo bipolare: rationale farmacologico

I nuovi antipsicotici potrebbero costituire una valida alternativa o un complemento ai tradizionali stabilizzatori dell'umore nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare⁴³. Le evidenze di efficacia dei nuovi antipsicotici nel trattamento a lungo termine sono per il momento limitate ed i pochi dati disponibili riguardano l'olanzapina⁷. Tuttavia sono in corso di svolgimento diversi studi volti a valutare l'efficacia della quetiapina e di altri nuovi antipsicotici nelle fasi di continuazione e mantenimento del disturbo bipolare.

I meccanismi farmacologici precedentemente descritti per spiegare l'azione della quetiapina nella fase maniacale e depressiva del disturbo bipolare, interferendo con il funzionamento neurotrasmettitoriale in specifiche strutture cerebrali, consentono di normalizzare alterazioni sinaptiche importanti nella fase acuta del trattamento. Si ritiene tuttavia che questi meccanismi inneschino modificazioni a lungo termine sia di tipo molecolare che strutturale capaci di contribuire alla stabilizzazione del paziente bipolare³⁰. Infatti, le evidenze scientifiche più recenti suggeriscono che la fisiopatologia del disturbo bipolare coinvolga alterazioni delle vie di trasduzione intracellulare associate a ridotta plasticità e conseguente atrofia neuronale in alcune strutture cerebrali più vulnerabili a situazioni di stress^{29,44,45}. A questo proposito, studi *post mortem* e di *brain imaging* hanno dimostrato l'esistenza di modificazioni morfofunzionali nel cervello di pazienti affetti da disturbo bipolare^{46,47}. In particolare, è stata osservata una diminuzione di volume della corteccia prefrontale

tale e dell'ippocampo associata ad una riduzione del numero e della densità dei neuroni e delle cellule gliali. È lecito ipotizzare che queste alterazioni possano essere la conseguenza di anomalie nel profilo di espressione e di attività di proteine cruciali per la plasticità neuronale. Negli ultimi anni la ricerca pre-clinica e clinica si è pertanto focalizzata sulle alterazioni molecolari, strutturali e funzionali indotte dai farmaci utilizzati nel trattamento del disturbo bipolare. Si ritiene che questi farmaci possano modificare nel lungo termine l'espressione di proteine capaci di influenzare la sopravvivenza e la plasticità neuronale esercitando un effetto stabilizzante e neuroprotettivo. A questo proposito, è interessante notare come i diversi farmaci utilizzati nel trattamento del disturbo bipolare, sebbene presentino meccanismi differenti nel breve termine, determinino eventi adattativi simili dopo somministrazione cronica.

Riassumiamo le principali evidenze a sostegno dell'effetto della quetiapina e di altri stabilizzatori dell'umore sui fattori neurotrofici, sui meccanismi di protezione cellulare e sulla neurogenesi (Tab. IV).

EFFETTO SUI FATTORI NEUROTROFICI

I fattori di crescita nel sistema nervoso centrale vengono chiamati fattori neurotrofici o neurotrofine, se prodotti da neuroni, o citochine, se di derivazione gliale. I fattori neurotrofici sono proteine importanti sia durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale che nei processi di sopravvivenza neuronale, con un ruolo fondamentale in quei fenomeni di plasticità sinaptica che sono alla base di una trasmissione centrale normalmente funzionante. Negli ultimi tempi, l'attenzione si è rivolta in particolare al *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), una neurotrofina particolarmente espressa nell'ippocampo e nella corteccia frontale, che svolge un ruolo importante nella crescita, differenziazione, mantenimento e sopravvivenza neuronale. Questo fattore è implicato nella fisiopatologia di diverse patologie psichiatriche, fra cui il disturbo bipolare, in cui è stata riscontrata una sua ridotta espressione⁴⁸. È ben documentato che situazioni di stress possono ridurre l'espressione di un

preciso fattore neurotrofico, il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), nell'ippocampo di ratto⁴⁹. I ridotti livelli di BDNF potrebbero pertanto contribuire alla perdita delle spine dendritiche e all'aumentata vulnerabilità che caratterizza i neuroni deficitari di BDNF.

Diversi farmaci efficaci nel trattamento del disturbo bipolare possono determinare un aumento dei livelli di BDNF in specifiche aree cerebrali. A questo proposito è stato dimostrato che un trattamento cronico con antidepressivi, litio o valproato può aumentare significativamente i livelli di BDNF, sia nell'ippocampo che nella corteccia frontale⁵⁰. Anche i nuovi antipsicotici, ma non l'aloiperidolo, possono modificare i livelli di BDNF⁵¹. In particolare, è stato dimostrato che un trattamento cronico con quetiapina o olanzapina è in grado di normalizzare la diminuzione dei livelli ippocampali di mRNA determinata da una minore attività del recettore glutammatergico di tipo NMDA^{52,53}. Analogamente, in modelli animali, sia la quetiapina che l'olanzapina sono in grado di prevenire la *down regulation* di mRNA per il BDNF in seguito a stress^{54,55}. Pertanto la quetiapina sembra non solo potenziare l'espressione endogena di un fattore neurotrofico importante nei meccanismi di plasticità cellulare, ma sarebbe altresì in grado di normalizzare alterazioni della sua espressione indotte da uno stato patologico. Le potenziali implicazioni di queste osservazioni sono evidenti. Il trattamento cronico con quetiapina, così come con altri farmaci utilizzati nel trattamento del disturbo bipolare, modificando l'espressione del BDNF, potrebbe correggere le alterazioni morfofunzionali osservate in alcune strutture cerebrali più vulnerabili a situazioni, come lo stress, in pazienti con disturbo bipolare.

EFFETTO SU MECCANISMI DI PROTEZIONE CELLULARE

L'effetto neuroprotettivo di un trattamento prolungato con quetiapina ed altri nuovi antipsicotici potrebbe anche essere dovuto ad un potenziamento dei meccanismi di protezione cellulare, modulando l'espressione di diverse proteine neuroprotettive, come

Tab. IV. Meccanismo d'azione degli antipsicotici nella fase di mantenimento del disturbo bipolare. *Mechanism of action of antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder.*

Effetti a lungo termine – Azione stabilizzante e neuroprotettiva della quetiapina

Fattori neurotrofici	→	-	Aumento dei livelli di fattori neurotrofici, ad es. BDNF
Meccanismi di protezione cellulare	→	-	Aumento dei livelli di Bcl-2
		-	Aumento della superossido dismutasi
		-	Aumento della eme ossigenasi-2
Neurogenesi	→	-	Aumento della neurogenesi ippocampale

documentato da studi condotti su colture cellulari. Studi recenti hanno documentato che l'olanzapina e la quetiapina, dopo trattamento cronico, possono aumentare i livelli della Bcl-2, una proteina antiapoptica in grado di limitare la vulnerabilità a situazioni che, come lo stress, potrebbero avere un impatto sfavorevole sulla funzionalità cellulare^{55,56}. È stato dimostrato che la quetiapina, così come la clozapina ed il risperidone, è in grado di proteggere le cellule PC12, utilizzate in studi sulla sopravvivenza e morte neuronale, dalla morte indotta da deprivazione di siero, presumibilmente mediante un'aumentata espressione dell'enzima superossido dismutasi (SOD1), dotato di attività antiossidante ed antiapoptica, ed una diminuita espressione del *p75 neurotrophin receptor* (p75NTR) che può invece indurre morte cellulare⁵⁷. In un altro studio, il pretrattamento con gli antipsicotici atipici quetiapina, clozapina, olanzapina e risperidone, ma non con l'aloiperidolo, è risultato proteggere le cellule PC12 nei confronti dell'azione neurotossica esercitata dalla 1-metil-4-fenil-4-piperidinio (MPP+)⁵⁸. È stato recentemente documentato che un trattamento combinato con quetiapina e venlafaxina è in grado di prevenire la riduzione dell'espressione dell'enzima costitutivo eme ossigenasi-2 (HO-2), dotato di attività antiossidante, indotta da situazioni stressanti nell'ippocampo di ratto⁵⁹.

EFFETTO SULLA NEUROGENESI

Un concetto fondamentale della neurobiologia, per molti anni ritenuto incontrovertibile, è l'impossibilità dei neuroni del sistema nervoso centrale di andare incontro a duplicazione cellulare. Negli ultimi anni è stata invece documentata la possibilità di neurogenesi, cioè di proliferazione di nuovi neuroni, in alcune aree cerebrali, in particolare nella zona subventricolare e nel giro dentato dell'ippocampo, mentre controversa sembra la sua presenza nella corteccia cerebrale⁶⁰. Alcuni studi sperimentali hanno recentemente dimostrato che il trattamento cronico con diverse classi di farmaci antidepressivi è in grado di aumentare la neurogenesi a livello dell'ippocampo di ratto e che tale processo sembra essere necessario per indurre

effetti comportamentali in modelli animali^{61,62}. Si è inoltre osservato che il trattamento con antidepressivi (ad esempio fluoxetina) può ripristinare la diminuzione della neurogenesi e l'atrofia indotte dallo stress⁶³. Anche il trattamento cronico con i tradizionali stabilizzatori dell'umore, quali litio ed acido valproico, sembra stimolare la neurogenesi⁶⁴. Per quel che riguarda l'effetto di un trattamento con antipsicotici sulla neurogenesi, i dati al momento disponibili suggeriscono che la capacità di stimolare questo processo sia limitata agli atipici. Un aumento della neurogenesi è stato infatti descritto in alcune regioni dell'ippocampo di ratto in seguito a somministrazione di risperidone, olanzapina e clozapina, ma non aloiperidolo⁶⁵⁻⁶⁷. Uno studio recente ha dimostrato che la quetiapina è in grado di ripristinare la soppressione della neurogenesi ippocampale indotta nel ratto da situazioni di stress⁶⁸.

Conclusioni

Negli ultimi anni, diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della quetiapina nelle diverse fasi del disturbo bipolare. Oltre alla documentata efficacia nel trattamento della fase maniacale, recenti evidenze sottolineano la sua possibile azione antidepressiva. Studi sull'efficacia della quetiapina nella terapia di mantenimento sono in corso di svolgimento. L'antagonismo multirecettoriale della quetiapina, normalizzando le alterazioni neurotrasmettitoriali che caratterizzano le fasi maniacale e depressiva del disturbo bipolare, fornisce la più probabile spiegazione per la sua efficacia nel trattamento degli episodi acuti. Si ritiene tuttavia che questi meccanismi a breve termine inneschino modificazioni a lungo termine sia di tipo molecolare che strutturale capaci di contribuire alla stabilizzazione del paziente con disturbo bipolare. È lecito supporre che le nuove acquisizioni sui meccanismi adattativi di tipo neurotrofico e neuroprotettivo della quetiapina costituiscano il razionale per la sua utilizzazione anche nella fase di mantenimento.

Bibliografia

- 1 Keck Jr PE, McElroy SL, Arnold LM. *Bipolar disorder*. *Med Clin North Am* 2001;85:645-61.
- 2 Manji HK, Lennox RH. *The nature of bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 2000;61:42-57.
- 3 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
- 4 Vita A, Sacchetti E. *Il trattamento farmacologico del disturbo bipolare*. *Fact News & Views* 2005;6:12-7.

- 5 Sachs GS. *Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment*. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:32S-47S.
- 6 Ketter TA, Calabrese JR. *Stabilization of mood from below vs. above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:146-51.
- 7 Berk M, Dodd S. *Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder*. *Drugs* 2005;65:257-69.
- 8 Yatham LN. *Atypical antipsychotics for bipolar disorder*. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:325-47.

- 9 Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88.
- 10 Calabrese JR, Kech PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter T, 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.
- 11 Gunesakara NS, Spencer CM. *Quetiapine: a review of its use in schizophrenia*. CNS Drugs 1998;9:325-40.
- 12 DeVane CL, Nemeroff CB. *Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic*. Clin Pharmacokin 2001;40:509-22.
- 13 Cheer SM, Wagstaff AJ. *Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia*. CNS Drugs 2004;18:173-99.
- 14 Richelson E, Souder T. *Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds*. Life Science 2000;68:29-39.
- 15 Casey DE. *Seroquel (quetiapine): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic*. Expert Opin Invest Drugs 1996;5:939-57.
- 16 Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. *Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing*. J Clin Psychiatry 2002;63:5-11.
- 17 Seeman P, Tallerico T. *Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors*. Mol Psychiatry 1998;3:123-34.
- 18 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.
- 19 Seeman P. *Atypical antipsychotics: mechanism of action*. Can J Psychiatry 2002;47:27-38.
- 20 Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC. *Induction pattern of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity*. J Pharmacol Exp Ther 1994;271:1058-66.
- 21 Gefvert O. *Time course of central nervous dopamine D₂ and 5HT₂ receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia*. Psychopharmacology 1998;135:119-26.
- 22 Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. *A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:553-9.
- 23 Gefvert O, Lundberg T, Wieselgrem IM, Bergstrom M, Langstrom B, Wiesel FA, et al. *D₂ and 5HT_{2A} receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study*. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:105-10.
- 24 Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part III: treatment of mania*. World J Biol Psychiatry 2003;4:5-13.
- 25 Zarate CA Jr. *Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients*. J Clin Psychiatry 2000;61:52-61.
- 26 Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2005;66:111-21.
- 27 McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. *Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:573-85.
- 28 Sachs G, Chengappa KNR, 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 Disord 2004;6:213-23.
- 29 Gould TD, Quiroz JA, Singh J, Denicoff KD, Zarate CA, Manji HK. *Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers*. Mol Psychiatry 2004;9:734-55.
- 30 Riva M. *Farmacologia del trattamento a breve e a lungo termine del disturbo bipolare*. Fact News & Views 2005;6:7-11.
- 31 Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. *Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs*. Mol Psychiatry 2005;10:79-104.
- 32 Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part I: Treatment of bipolar depression*. World J Biol Psychiatry 2002;3:115-24.
- 33 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan R, Rudd GD. *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression*. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88.
- 34 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;66:40-8.
- 35 Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- 36 Yatham LN, Liddle PF, Dennie J, Shiah IS, Adam MJ, Lane CJ, et al. *Decrease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:705-11.
- 37 Meyer JH, Kapur S, Eisfeld B, Brown GM, Houle S, DaSilva J, et al. *The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression: an [(18)F] setoperone PET imaging study*. Am J Psychiatry 2001;158:78-85.
- 38 Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. *Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions*. Psychopharmacology 2002;161:263-70.
- 39 Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, et al. *Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex*. Neuropsychopharmacology 2000;23:250-62.
- 40 Ichikawa J, Li Z, Dai J, Melzer HY. *Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferen-*

- tially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5HT_{1A} receptor agonism. *Brain Res* 2002;956:349-57.
- ⁴¹ Pira L, Mongeau R, Pani L. *The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex.* *Eur J Pharmacol* 2004;504:61-4.
- ⁴² Tascadda F, Lovati E, Blom JM, Muzzioli P, Brunello N, Racagni G, et al. *Regulation of ionotropic glutamate receptors in the rat brain in response to the atypical antipsychotic Seroquel (quetiapine fumarate).* *Neuropsychopharmacology* 1999;21:211-7.
- ⁴³ Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Mollet HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part III: maintenance treatment.* *World J Biol Psychiatry* 2004;5:120-35.
- ⁴⁴ Coyle JT, Duman RS. *Finding the intracellular signalling pathways affected by mood disorder treatments.* *Neuron* 2003;38:157-60.
- ⁴⁵ Quiroz JA, Singh J, Gould TD, Denicoff KD, Zarate CA, Manji HK. *Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: clues from the molecular pathophysiology.* *Mol Psychiatry* 2004;9:756-76.
- ⁴⁶ Manji H, Drevets WC, Charney DS. *The cellular neurobiology of depression.* *Nat Med* 2001;7:541-7.
- ⁴⁷ Rajkowska G. *Cell pathology in bipolar disorder.* *Bipolar Disord* 2002;4:105-16.
- ⁴⁸ Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. *Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders.* *Brain Res Rev* 2004;45:104-14.
- ⁴⁹ Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, Sekimoto M, Tone S, Senba E. *Immobilization stress reduce the expression of neurotrophins and their receptors in rat brain.* *Neurosci Res* 1997;28:103-10.
- ⁵⁰ Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression.* *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597-606.
- ⁵¹ Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. *Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs.* *J Neurosci Res* 2003;71:127-31.
- ⁵² Fumagalli F, Molteni R, Roceri M, Bedogni F, Santero R, Fossati C, et al. *Effect of antipsychotic drugs on brain-derived neurotrophic factor expression under reduced N-methyl-D-aspartate receptor activity.* *J Neurosci Res* 2003;72:622-8.
- ⁵³ Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Perez J, Racagni G, et al. *Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801.* *Neuroreport* 2004;15:2109-12.
- ⁵⁴ Xu H, Qing H, Lu D, Keegan J, Richardson J, Chlan-Fourney J, Li X-M. *Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus.* *Neurosci Lett* 2002;321:65-8.
- ⁵⁵ Luo C, Xu H, Li XM. *Post-stress changes in BDNF and Bcl-2 immunoreactivities in hippocampal neurons: effect of chronic administration of olanzapine.* *Brain Res* 2004;1025:194-202.
- ⁵⁶ He J, Xu H, Yang Y, Rajakumar D, Li X, Li XM. *The effects of chronic administration of quetiapine on the phencyclidine-induced reference memory impairment and decrease of Bcl-X(L)/Bax ratio in the posterior cingulate cortex in rats.* *Behav Brain Res* 2006;168:236-42.
- ⁵⁷ Bai O, Wei Z, Lu W, Bowen R, Keegan D, Li XM. *Protective effects of atypical antipsychotic drugs on PC12 cells after serum withdrawal.* *J Neurosci Res* 2002;69:278-83.
- ⁵⁸ Qing H, Xu H, Wei Z, Gibso K, Li XM. *The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP⁺-induced apoptosis.* *Eur J Neurosci* 2003;17:1563-70.
- ⁵⁹ Chen Z, Xu H, Haimano S, Haimano S, Li X, LI XM. *Quetiapine and venlafaxine synergically regulate heme oxygenase-2 protein expression in the hippocampus of stressed rats.* *Neurosci Lett* 2005;389:173-7.
- ⁶⁰ Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. *Neurogenesis in the adult human hippocampus.* *Nature Med* 1998;4:1313-7.
- ⁶¹ Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. *Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus.* *J Neurosci* 2000;20:9104-10.
- ⁶² Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioural effects of antidepressants.* *Science* 2003;301:805-9.
- ⁶³ Malberg JE, Duman RS. *Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment.* *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1562-71.
- ⁶⁴ Hao Y, Creson T, Zhang L, Li P, Du F, Yuan P, et al. *Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis.* *J Neurosci* 2004;24:6590-9.
- ⁶⁵ Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. *Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain.* *J Neurosci Res* 2002;69:72-9.
- ⁶⁶ Kodama M, Fujioka T, Duman RS. *Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat.* *Biol Psychiatry* 2004;56:570-80.
- ⁶⁷ Wang HD, Dunnivant FD, Jarman T, Deutch AY. *Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat.* *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1230-8.
- ⁶⁸ Luo C, Xu H, Li X-M. *Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress.* *Brain Res* 2005;1063:32-9.