

# Schizofrenia, Plasticità Neuronale e Farmaci Antipsicotici

## Schizophrenia, Neuronal Plasticity and Antipsychotic Drugs

G. BIGGIO

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

### Key words

Schizophrenia • Neurotrophic factors •  
Atypical antipsychotics

Correspondence: Prof. Giovanni Biggio, Dipartimento di Biologia Sperimentale, Cittadella Universitaria, SS 554 - km 4,500, 09042 Monserrato (CA)  
E-mail: biggio@unica.it

### Summary

#### Objectives

*Aim of this article is to review psychopathological and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of schizophrenia, a mental illness affecting approximately 1% of population.*

#### Results

*Although many theories exist, the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia are not clearly understood. Recent experimental and clinical neurobiological studies have demonstrated that this illness not only involves an altered function of the dopamine systems, but is also associated with modifications of other neurotransmitters such as serotonin, glutamate and GABA. More recently, it has been suggested that alterations in neuronal trophism and changes in brain volume of those areas implicated in the control of emotions, affectivity and cognitive functions play a key role in the pathogenesis of schizophrenia. The possibility that the loss of trophism and the inability of neurons to adapt may contribute towards the psychopathological basis of schizophrenia has recently been widely confirmed by findings of both experimental and clinical studies. These studies largely focused on those brain areas (limbic area, cortex, etc) implicated in the control of positive and negative symptoms. Recent experimental data have demonstrated the presence of altered brain levels of neurotrophic factors in animal models of schizophrenia. The possible association between an altered synthesis of BDNF and vulnerability to schizophrenia has been strongly hypothesized by findings of recent studies carried out by several authors. Moreover, the latter studies have demonstrated a decreased volume of the hippocampus and cortex and altered neuronal function in various brain areas. The neurotrophic hypothesis is supported by the mechanism of action of atypical antipsychotics, drugs capable of improving positive and negative symptoms without inducing serious extrapyramidal effects. These drugs today largely replaced classical neuroleptics, that in the past were the treatment of choice for this severely disabling disease. In clinical practice, the advent of new generation of "atypical" antipsychotic drugs represented a considerable step forward in the treatment of schizophrenia with respect to traditional neuroleptics, providing several new molecules capable of revealing undiscovered neurochemical and molecular mechanisms involved in the physiopathological development of this disease. The ability of these drugs to selectively block specific subpopulations of D2 dopamine and 5HT2 serotoninergic receptors with a considerably higher affinity for the latter, underlines the atypical nature of these molecules and explains the increased efficacy of these drugs on negative and cognitive symptoms and the decreased incidence of extrapyramidal effects.*

#### Conclusions

*The evidence that atypical antipsychotic drugs modulate the function of different neurotransmitters (dopamine, serotonin, GABA, glutamic acid), promote neuronal trophism and that some of them (clozapine, olanzapine) are capable of stimulating the cerebral synthesis of anxiolytic steroid hormones, suggests that the increased efficacy of atypical antipsychotic drugs with respect to that of traditional neuroleptics is closely linked to the multiple actions exerted on integrated neuronal circuitry implicated in the regulation of various mental functions that are altered in schizophrenia.*

## Introduzione

La schizofrenia è una patologia mentale che colpisce circa l'1% della popolazione. I numerosi sintomi associati a questo grave disturbo si manifestano in genere al termine dell'adolescenza e agli inizi dell'età adulta<sup>1,2</sup>. Coloro che ne soffrono risultano privi di qualsiasi interazione familiare e sociale e mostrano una totale incapacità a realizzarsi. Questa condizione è sempre preceduta da un lungo periodo di progressivo deterioramento funzionale.

Per molti anni si è creduto che il principale deficit neurochimico associato a questa patologia fosse a carico di un singolo neurotrasmettitore, la dopamina. Le evidenze che i farmaci stimolanti come l'amfetamina e la cocaina, a dosi capaci di attivare i principali neuroni dopaminergici, soprattutto a livello limbico e corticale, inducevano, a dosi opportune, sintomi molto simili a quelli presenti nel paziente schizofrenico mentre i classici neurolettici, farmaci capaci di bloccare i recettori dopaminergici di tipo D<sub>2</sub>, bloccavano gli effetti dell'amfetamina e della cocaina e miglioravano, almeno in parte, i sintomi positivi dello schizofrenico, hanno per molti anni suggerito che questa patologia fosse principalmente associata ad una iperattività del sistema dopaminergico mesocorticale.

## Limiti della teoria dopaminergica

Nonostante le evidenze citate in precedenza, un'attenta analisi dei più recenti dati ottenuti dalla ricerca, sia di base che clinica, ha permesso di evidenziare che la teoria dopaminergica ha molti punti deboli, non spiega né la complessa sintomatologia, né tanto-

meno le basi neurochimiche e molecolari associate a questa patologia. Infatti, la ridotta funzione dopaminergica conseguente all'azione dei neurolettici riduce solo in parte, ma non elimina, i sintomi positivi e nello stesso paziente lascia invariati i livelli liquorali dei metaboliti della dopamina. Nel cervello degli schizofrenici, durante una crisi psicotica acuta, la stessa dopamina sembra avere un ruolo funzionale opposto a livello della corteccia frontale (riduzione) rispetto allo striato (aumento). Queste ed altre evidenze hanno suggerito che il neurotrasmettitore dopamina rappresenta solo una delle molteplici e potenziali molecole capaci di indurre dei segnali chimici che hanno un ruolo importante nel modulare la sintomatologia del paziente schizofrenico<sup>1,2</sup> (Fig. 1).

Lo sviluppo di farmaci di nuova generazione "antipsicotici atipici" e la messa a punto delle straordinarie tecniche di "brain imaging" hanno, negli ultimi quindici anni, permesso di capire meglio la fisiopatologia della schizofrenia e dimostrare che altri neurotrasmettitori, e meccanismi neurochimici e molecolari differenti da quelli dopaminergici, hanno un ruolo cruciale nel modulare l'eziologia e la sintomatologia di questa patologia. Questi studi hanno infatti suggerito che per ottenere un miglioramento duraturo dei sintomi positivi e negativi associati alla schizofrenia è indispensabile utilizzare farmaci capaci di rimodulare e, almeno in parte, normalizzare la funzione di differenti popolazioni neuronali quali quelle serotoninergiche, GABAergiche, glutamatergiche oltre che dopaminergiche. Nonostante queste nuove e più recenti evidenze, il più grande ostacolo al progresso della farmacoterapia della schizofrenia è dovuto alla mancanza di reali conoscenze su specifici meccanismi neurobiologici associati alla fisiopatologia di questo grave disturbo mentale<sup>1,2</sup>.

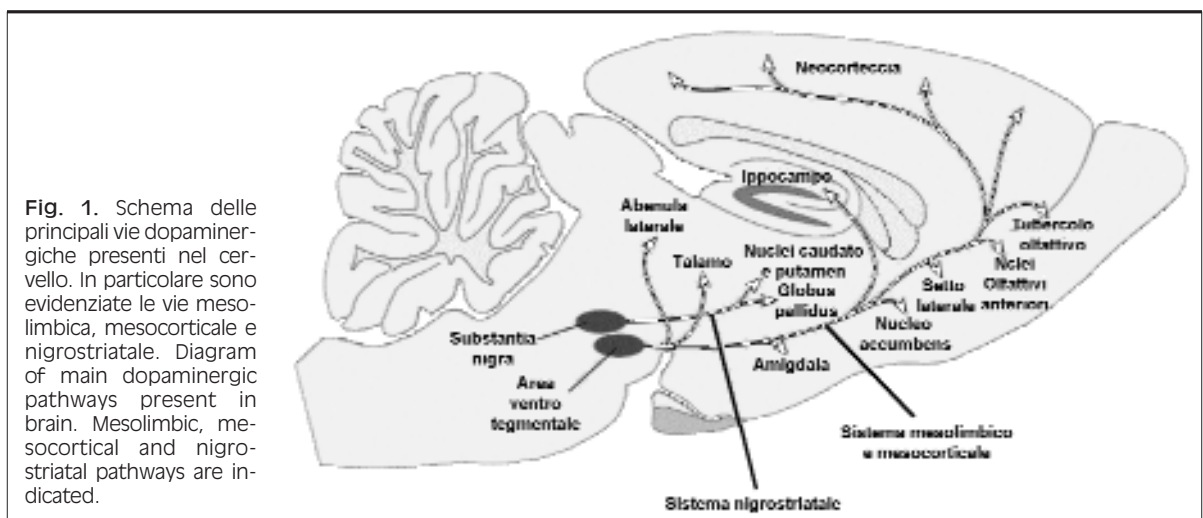


Fig. 1. Schema delle principali vie dopaminergiche presenti nel cervello. In particolare sono evidenziate le vie mesolimbica, mesocorticale e nigrostriatale. Diagram of main dopaminergic pathways present in brain. Mesolimbic, mesocortical and nigrostriatal pathways are indicated.

## Genetica e fattori epigenetici

I fattori genetici specificamente associati all'insorgere della schizofrenia non sono conosciuti. Nessun singolo gene, così come nessun deficit funzionale a carico di un singolo neurotrasmettitore, è associato all'insorgere della schizofrenia<sup>3</sup>. Molteplici fattori genetici e ambientali svolgono sicuramente un ruolo importante nel regolare l'insorgere di questa patologia e contribuiscono ad estrinsecare i fattori di vulnerabilità che sono presenti, anche se spesso latenti, nel cervello degli schizofrenici. La schizofrenia deve quindi essere considerata una patologia poligenica dove differenti singoli geni possono rappresentare ognuno un piccolo fattore di vulnerabilità. È plausibile che l'insieme delle risposte di questi geni agli stimoli ambientali possa facilitare l'insorgere della patologia<sup>4,5</sup>. Ognuno dei geni potenzialmente coinvolti sarebbe associato alla sintesi di specifiche proteine e neurotrasmettitori che avrebbero un *link* funzionale con meccanismi associati alla psicopatologia della schizofrenia e potrebbero rappresentare un possibile bersaglio per nuovi farmaci. Tra i geni identificati ad avere un possibile ruolo nella schizofrenia vi sono quelli coinvolti nella sintesi di vie metaboliche e recettori di neurotrasmettitori, quali dopamina, glutammato, GABA, e quelli che controllano il neurosviluppo, la plasticità e il trofismo neuronale. Infatti, alterazioni funzionali dei neuroni GABAergici, glutamatergici, oltre a quelli serotoninergici e dopaminergici, sono sicuramente coinvolte insieme ad alterato trofismo neuronale all'insorgere della schizofrenia.

In conclusione, ogni gene implicato nella eziologia della schizofrenia attiva molteplici combinazioni di potenziali meccanismi regolatori e dei loro siti di trasmissione. Al fine di ottenere risultati plausibili da poter suggerire valide ipotesi sul ruolo della genetica nella eziologia della schizofrenia le più avanzate strategie di indagine includono la bioinformatica e l'uso di modelli matematici oltre a tecniche di ricerca genomica.

I fattori ambientali, inclusi gli eventi associati allo sviluppo cerebrale, quali infezioni della madre, digiuno, complicazioni e sofferenze durante il parto, eventi traumatici negli ultimi tre mesi di gravidanza, insieme all'uso durante l'adolescenza di droghe, quali marijuana e cocaina, o eventi stressanti pre- e neonatali, potrebbero indurre modificazioni epigenetiche di proteine capaci di regolare l'espressione genica di neurotrasmettitori, enzimi, fattori trofici<sup>5-7</sup>. In particolare, una proteina, "la relina", sintetizzata nella corteccia da interneuroni GABAergici, potrebbe avere un ruolo importante nel mantenere la densità delle spine dendritiche e la funzione dei vicini neuroni piramidali. Sebbene studi di *linkage* non abbiano identificato il gene della "relina" in una area cromosomica a rischio per la schizofrenia, convincenti studi *po-*

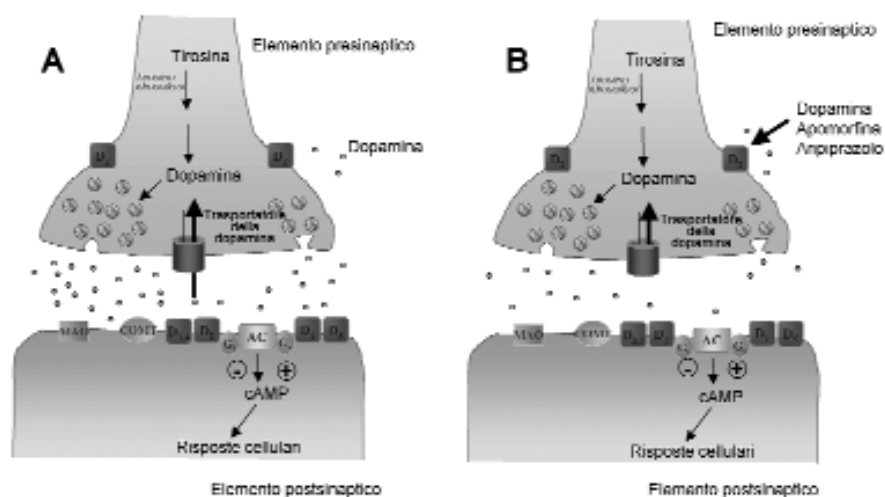
*st-mortem* hanno dimostrato che la proteina "relina" e il suo RNA messaggero sono marcatamente ridotti nel cervello degli schizofrenici in confronto al cervello di soggetti sani. In accordo con questi risultati, recenti studi hanno inoltre dimostrato che nello stesso cervello dei pazienti schizofrenici dove la sintesi di relina è ridotta, una proteina cruciale nel modulare l'inibizione del gene della relina aveva altissimi livelli di espressione.

## Trofismo neuronale, neurogenesi e funzione cerebrale

La ricerca neurobiologica più avanzata ha di recente suggerito un nuovo concetto che sta rivoluzionando la comprensione delle basi funzionali del cervello, "l'alterata funzione di specifiche popolazioni di neuroni sarebbe da ricondursi ad un ridotto grado di trofismo e plasticità", cioè alla incapacità di questi neuroni di sapersi adattare modificando più o meno rapidamente le condizioni funzionali che normalmente garantiscono al neurone la capacità di normalizzare la sua attività adeguandola agli stimoli ambientali<sup>8</sup>. La plasticità neuronale, fenomeno fondamentale alla base della funzione del sistema nervoso centrale, viene definita come la capacità delle cellule di acquisire informazioni dall'ambiente esterno e di processarle per ottenere delle risposte appropriate allo stimolo. Così gli stimoli sensoriali, cognitivi, emozionali, sociali, farmacologici o le alterazioni nelle secrezioni endocrine hanno la capacità di indurre modificazioni sia a livello morfologico che funzionale nelle cellule nervose, che si manifestano con aumento o diminuzione nella formazione di nuove sinapsi e di spine dendritiche, o nell'estensione e ritrazione di dendriti. Modificazioni nella plasticità cellulare sono state infatti associate a modelli di apprendimento e memoria, ambiente arricchito, esercizio ecc., così come di depressione, ansia, psicosi, nonché agli effetti a lungo termine dei farmaci psicotropi o di stress psicosociale<sup>8-10</sup>. È stato, quindi, suggerito che la plasticità cellulare o il rimodellamento sinaptico indotto dagli stimoli esterni possano essere cruciali nella fisiopatologia e nel trattamento delle principali patologie psichiatriche, incluse le psicosi e i disturbi dell'umore. In supporto a questa ipotesi, numerosi studi clinici hanno recentemente osservato, in pazienti depressi o in soggetti esposti a stimoli stressanti, che in particolari aree cerebrali esistono delle alterazioni cellulari sia a livello strutturale che molecolare.

Tra i meccanismi adattativi che contribuiscono al fenomeno di plasticità neuronale, la neurogenesi<sup>8-11</sup>, cioè la produzione di nuove cellule nel cervello adulto, e la sintesi di specifici fattori trofici quali il BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*)<sup>12</sup> sono stati recentemente indicati quali eventi necessari per garan-

**Fig. 2.** Schema di una ipotetica sinapsi dopaminergica. A) Sono riportati i recettori presinaptici  $D_2$ , postsinaptici  $D_{1-5}$ . B) La dopamina, l'apomorfina e l'aripirazolo attivando i recettori presinaptici  $D_2$  riducono il release e la quantità di dopamina liberate nelle sinapsi. Diagram of a hypothetical dopaminergic synapse. A) Illustrating  $D_2$  presynaptic receptors,  $D_{1-5}$  postsynaptic receptors. B) By activating  $D_2$ , presynaptic receptors dopamine, apomorphine and aripiprazole decrease release and amount of dopamine released in synapses.



tire perfette condizioni fisiologiche e pertanto cruciali nel controllo dei meccanismi adattativi agli eventi stressanti, agli insulti patologici, ai trattamenti farmacologici. Questi meccanismi, infatti, vengono inibiti in presenza di malattia mentale (psicosi, depressione, PTSD).

L'integrità funzionale delle vie metaboliche, che portano sia alla sintesi di BDNF e altri fattori trofici, sia alla proliferazione di nuove cellule, è considerata cruciale per garantire alla cellula adulta, come a quella neofornata, le risposte adattative migliori e più immediate. Le alterazioni dell'espressione genica dei fattori trofici e della neurogenesi dovute a stress prolungati o a fattori genetici (polimorfismi) possono avere un ruolo cruciale nell'abbassare la soglia di vulnerabilità ai disturbi del tono dell'umore e alle psicosi.

Tra le aree cerebrali umane l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia genuale sono particolarmente sensibili a fattori che modificano la neurogenesi e mostrano modificazioni sia di volume che funzionali più marcate rispetto ad altre aree cerebrali; in particolare in alcune condizioni quali la depressione, il PTSD o la schizofrenia. Solo recentemente con l'utilizzo di tecniche di *brain imaging* si è potuto evidenziare che una variazione nel volume di queste aree cerebrali sia spesso associata alle suddette patologie mentali e costituisca da sola un fattore di vulnerabilità. Queste evidenze suggeriscono che la riduzione della neurogenesi e la perdita di trofismo conseguente ad una carenza di BDNF o di altri fattori trofici possa essere alla base dell'influenza dello stress sull'insorgenza di queste patologie. In particolare, un'atrofia ippocampale potrebbe rappresentare un fattore cruciale nella risposta individuale agli stimoli stressanti, ciò renderebbe l'individuo maggiormente vulnerabile agli ef-

fetti dello stress<sup>9-12</sup>. Questi studi hanno dimostrato che vi è una stretta correlazione funzionale tra la secrezione di cortisolo e il grado di vulnerabilità neuronale agli stimoli stressanti. In particolare, nei pazienti affetti da PTSD, il trauma responsabile della patologia porterebbe all'attivazione di particolari *pathways* che sarebbero in grado di indurre marcati e selettivi aumenti di glucocorticoidi in grado di ridurre la neurogenesi in specifiche aree cerebrali<sup>13</sup>. In maniera analoga, nei pazienti con episodi depressivi ricorrenti vi sarebbe un'alterazione nelle funzioni endocrine e nelle attività neurochimiche di specifici sistemi neurotrasmettitoriali. In entrambe le patologie, queste alterazioni endocrine e neurochimiche causate dall'esposizione a stimoli stressanti indurrebbero modificazioni nella morfologia delle cellule che porterebbe ad atrofia e perdita neuronale.

## Schizofrenia e plasticità neuronale

La possibilità che la perdita di trofismo e l'incapacità di adattamento dei neuroni contribuisca alla psicopatologia della schizofrenia ha ottenuto di recente numerose conferme sia da queste ricerche sperimentali che da studi clinici. Molti di questi studi sono stati focalizzati su aree cerebrali (area limbica, corteccia ecc.) che hanno un ruolo centrale nel controllo dei sintomi positivi e negativi. Recenti dati sperimentali dimostrano alterati livelli cerebrali di fattori neurotrofici nei modelli animali di schizofrenia.

Lo stress prenatale, un riconosciuto modello sperimentale di schizofrenia, induce una marcata riduzione nei livelli di BDNF nella corteccia prefrontale del ratto<sup>14</sup>, mentre lo stress neonatale modifica l'espressione della neurogenesi nel ratto divenuto adulto e lo

rende più sensibile all'azione dello stress<sup>15</sup>. La lesione dell'ippocampo nel periodo neonatale, così come l'infezione virale materna, sono associate ad un ridotto livello di BDNF e neurogenesi in questa area cerebrale. Poiché la schizofrenia è una patologia associata ad alterazioni nel neurosviluppo è plausibile sostenere che alterazioni nella espressione genica e sintesi di BDNF e altri fattori trofici durante questo periodo possano avere un ruolo cruciale nella fisiopatologia di questo grave disturbo mentale. Questa conclusione è stata di recente avvalorata dagli studi clinici che hanno riscontrato una significativa riduzione nei livelli serici di BDNF in pazienti schizofrenici. Quest'ultimo dato ha avuto recente conferma da uno studio di Weickert et al.<sup>16,17</sup> che riporta la riduzione nelle concentrazioni di BDNF nella corteccia dorsolaterale e frontale di pazienti schizofrenici. Altri Autori<sup>18</sup> hanno invece trovato un aumento dei livelli di BDNF nella corteccia e una diminuzione nell'ippocampo di pazienti affetti da schizofrenia. Poiché il trattamento con antipsicotici atipici aumenta i livelli cerebrali di BDNF quest'ultimo risultato andrà rivalutato in futuro (Fig. 3).

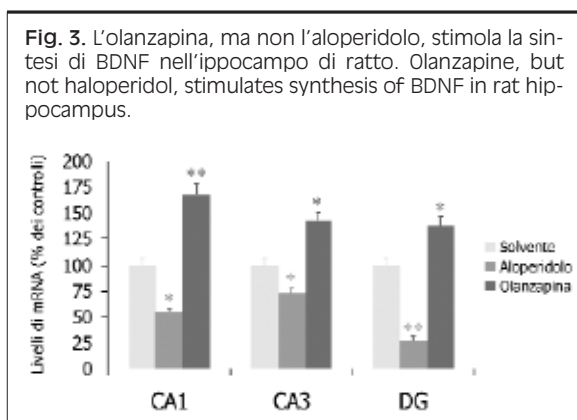
La possibile associazione tra alterata sintesi di BDNF e vulnerabilità alla schizofrenia è fortemente suggerita dai recenti e affascinanti studi di Weinberger et al.<sup>19,20</sup> sul polimorfismo del gene del BDNF. Questi Autori hanno dimostrato che, in pazienti schizofrenici con deficit cognitivi, un polimorfismo (metionina in posizione 66 al posto della valina) del gene che codifica il BDNF è associato ad una minore espressione di questa proteina a livello dendritico nei neuroni ippocampali e corticali. Questi studi hanno anche evidenziato un ridotto volume ippocampale e corticale e un'alterata funzione dei neuroni in differenti aree corticali. Sebbene queste ricerche necessitino di ulteriori conferme, il BDNF rimane un plausibile parametro neurochimico coinvolto nella eziologia della schizofrenia e possibile *target* per potenziali futuri farmaci. Il BDNF così come altri fattori neurotrofici (NGF, NT 3,4,5) svolgono un ruolo fondamentale nei pro-

cessi di neurosviluppo, incluso il differenziamento della glia e dei neuroni, la loro migrazione, proliferazione e rigenerazione<sup>8,9</sup>. Queste proteine non sono solo attive durante l'embriogenesi e l'organogenesi ma influenzano anche l'organizzazione sinaptica, la sintesi di enzimi e neurotrasmettitori nel cervello adulto, contribuendo quindi al fenomeno della plasticità neuronale. Pertanto, come già sottolineato in precedenza, alterazioni patologiche nella sintesi di fattori trofici possono determinare alterazioni nello sviluppo cerebrale, nel trofismo neuronale e nelle connessioni sinaptiche che possono favorire lo sviluppo della patologia schizofrenica. I farmaci capaci di stimolare selettivamente la sintesi di specifici fattori trofici potranno rappresentare nel prossimo futuro un efficace trattamento nella terapia e prevenzione della schizofrenia. È interessante ricordare che gli attuali antipsicotici atipici sono molecole efficaci nello stimolare la sintesi di BDNF e altri fattori trofici.

L'ipotesi di un'alterata sintesi di specifici fattori neurotrofici, quale fattore di vulnerabilità nella patologia schizofrenica, trae anche un solido supporto dalle evidenze cliniche che pazienti che soffrono di psicosi presentano un alterato volume nell'ippocampo, nell'amigdala e nella corteccia frontale, che viene in buona parte ridimensionato dal trattamento con antipsicotici atipici e spesso peggiorato dai classici neurolettici. In particolare, le ricerche cliniche che utilizzano le tecniche di *brain imaging* hanno permesso di poter osservare e studiare in modo più preciso la morfologia, la neurochimica e la funzione di specifiche aree cerebrali nei pazienti schizofrenici in confronto a soggetti sani. Nel loro insieme questi studi suggeriscono che la fisiopatologia della schizofrenia sia associata a processi degenerativi e perdita di specifiche popolazioni neuronali<sup>21,22</sup>. Questa ipotesi è fortemente supportata dagli studi, con l'utilizzo della Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), che dimostrano una significativa riduzione di volume dell'ippocampo, dell'amigdala e del giro paraippocampale. A livello ippocampale il ridotto volume del giro temporale superiore può essere correlato con la presenza delle allucinazioni e modificazioni EEG<sup>22-24</sup>. Una significativa riduzione del volume corticale è stata inoltre evidenziata in pazienti schizofrenici con marcati sintomi negativi. Nel loro insieme questi studi rappresentano un interessante approccio per poter capire, anche attraverso l'uso della NMR funzionale, la possibile correlazione tra alterazioni strutturali e funzionali di specifiche aree cerebrali e sintomatologia schizofrenica.

## I neurolettici

La clorpromazina è stato il primo efficace e selettivo farmaco antipsicotico utilizzato per via orale nella terapia della schizofrenia. Sebbene la sua efficacia an-



tipicistica sia stata evidenziata all'inizio degli anni Cinquanta in maniera del tutto casuale, la sua azione a livello dei recettori dopaminergici è stata dimostrata solo all'inizio degli anni Settanta da Snyder e Greengard<sup>1</sup>. Questi Autori hanno dimostrato, in maniera indipendente, che questa molecola era capace di modificare la funzione dei neuroni dopaminergici legandosi ai recettori centrali della dopamina di tipo D<sub>2</sub>. In realtà, all'inizio degli anni Sessanta A. Carlsson aveva per primo dimostrato che la clorpromazina era in grado di modificare in modo selettivo il metabolismo dei neuroni dopaminergici<sup>25 26</sup>. La scoperta della clorpromazina e, più in generale, delle fenotiazine ha portato negli anni successivi alla sintesi di altre famiglie di neurolettici di differente profilo chimico. Tra questi farmaci vi sono i tioxanteni ed i butirrofenoni, dei quali l'aloiperidolo diventerà uno tra i più famosi, efficaci e utilizzati, nonché tra i più potenti antipsicotici capaci in assoluto di interagire con gli stessi recettori dopaminergici D<sub>2</sub>. Sebbene abbiano differente potenza a livello recettoriale, clorpromazina e aloiperidolo sono capaci di migliorare parzialmente, ma con grande efficacia, i sintomi positivi della schizofrenia e di indurre simili effetti collaterali. Gli studi di Snyder hanno infatti dimostrato che vi è una stretta correlazione tra le dosi terapeutiche di questi farmaci e la loro affinità per i recettori D<sub>2</sub>. Questi dati ottenuti *in vitro* hanno avuto una conferma più recente con gli studi *in vivo* (PET – SPECT), i quali hanno evidenziato l'importanza cruciale dell'occupazione dei recettori D<sub>2</sub> corticali e striatali per ottenere rispettivamente sia l'effetto antipsicotico che gli effetti extrapiramidali<sup>1 2 7</sup>. Entrambi questi farmaci sono invece meno efficaci nel migliorare gli effetti negativi e non inducono significativo miglioramento delle funzioni cognitive.

L'avvento dei neurolettici ha portato ad una vera e propria rivoluzione nella farmacoterapia della schizofrenia e nella conseguente gestione ospedaliera, familiare e sociale dei pazienti affetti da questa patologia. Nonostante ciò, apparve subito evidente che questi farmaci erano capaci di diminuire i sintomi psico-

tici ma non curavano la patologia e comunque non inducevano una condizione di assoluto benessere. L'evidenza che molecole capaci di bloccare con elevata affinità una sottopopolazione di recettori D<sub>2</sub> erano anche in grado di ridurre significativamente la sintomatologia schizofrenica, poneva le basi all'ipotesi biologica della schizofrenia.

Le successive scoperte di neurobiologia molecolare hanno permesso, più di recente, di capire perché l'effetto di miglioramento indotto dai neurolettici era limitato ai sintomi positivi e associato a pesanti effetti collaterali sia a livello centrale che periferico. L'evidenza che i neurolettici non erano in grado di discriminare i recettori alla dopamina presenti nella corteccia frontale da quelli dell'area limbica o dei gangli della base, cioè erano capaci di bloccare contemporaneamente con la stessa affinità la sottopopolazione di recettori D<sub>2</sub> nelle suddette aree cerebrali, ha permesso di spiegare sia la loro parziale efficacia nel migliorare i sintomi positivi associati alla schizofrenia, che la capacità di indurre effetti Parkinson-simili, iperprolattinemia, alterata regolazione termica ecc. Infatti, mentre il blocco dei recettori D<sub>2</sub> nell'area limbica migliora il delirio e le allucinazioni, il blocco degli stessi recettori D<sub>2</sub> a livello tuberoinfundibolare produce iperprolattinemia. Studi più recenti non escludono che i sintomi negativi e cognitivi possano persino subire un peggioramento in seguito al blocco selettivo di questi recettori D<sub>2</sub> a livello della corteccia frontale.

### Antipsicotici atipici

L'introduzione nella pratica clinica degli antipsicotici di nuova generazione o "antipsicotici atipici" ha consentito un enorme salto di qualità nel trattamento della schizofrenia rispetto ai classici neurolettici ed ha inoltre reso disponibili numerose molecole capaci di svelare nuovi e sconosciuti meccanismi neurochimici e molecolari strettamente associati alla fisiopatologia di questa patologia<sup>1 2 7</sup> (Tab. I). Infatti, l'efficacia sia

Tab. I. Interazioni recettoriali degli antipsicotici atipici. Receptor interactions of atypical antipsychotics.

Farmaci	Affinità per i diversi sottotipi di recettori							
	D <sub>1</sub>	Dopamina			AD/NE	Serotonina	Istamina	Acetilcolina
		D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	α1	5HT <sub>2</sub>	H1	M1
Clozapina	++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++
Olanzapina	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Risperidone	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	-
Quetiapina	+	++	+	-	+++	++	+++	++

- = Nessun affinità; + = Bassa affinità; ++ = Media affinità; +++ = Elevata affinità.

sui sintomi negativi che sui sintomi positivi e la scarsa capacità ad indurre sintomi extrapiramidali, sono le peculiari proprietà cliniche che distinguono questi farmaci dagli antipsicotici classici. A livello neurochimico queste molecole si differenziano in modo sostanziale dagli antipsicotici classici. La loro capacità di bloccare selettivamente specifiche sottopopolazioni di recettori  $D_2$  per la dopamina e  $5HT_{2A}$  per la serotonina con un'affinità marcatamente superiore per i recettori serotoninergici, è predittiva dell'atipicità di queste molecole e spiega la maggiore efficacia sui sintomi negativi e cognitivi e la ridotta incidenza di effetti extrapiramidali. Questo meccanismo differenzia in modo netto l'azione di queste molecole da quella dei classici neurolettici. In particolare, la scarsa affinità degli atipici per i recettori dopaminergici a livello striatale e la loro elevata affinità per i recettori dopaminergici nelle aree corticale e limbica conferiscono a questi farmaci la peculiare proprietà di avere un'azione molto blanda a livello dei gangli della base e una significativa azione positiva a livello delle sinapsi dopaminergiche corticali e limbiche.

Studi clinici con l'utilizzo della PET hanno dimostrato che dosi terapeutiche di clozapina, risperidone o olanzapina, occupano più dell'80% dei recettori  $5HT_{2A}$  nella corteccia cerebrale<sup>27</sup>. È interessante sottolineare che l'occupazione dei recettori  $5HT_{2A}$  non è in grado di ridurre o antagonizzare gli effetti extrapiramidali indotti dai neurolettici o da dosi sovramassimali di antipsicotici atipici. Studi di *brain imaging* (PET) hanno infatti dimostrato che nei pazienti schizofrenici gli atipici si legano ad un numero elevato di recettori  $D_2$  a livello corticale e limbico, ma a un ridotto numero di recettori  $D_2$  nello striato dove invece i neurolettici si legano ad elevate concentrazioni. Questa peculiarità farmacologica è associata ad una marcata efficacia clinica su quei sintomi negativi e cognitivi verso i quali gli antipsicotici classici sono inefficaci.

Senza volere entrare in dettagli troppo tecnici, relativamente alle interazioni degli antipsicotici atipici a livello dei recettori  $D_2$  e  $5HT_{2A}$  è bene ricordare che sia a livello corticale che in molte sinapsi dell'area limbica e striatale i neuroni serotoninergici e dopaminergici sono associati funzionalmente e la serotonina attivando i recettori  $5HT_{2A}$  localizzati sul soma, sui dendriti o sugli assoni di questi neuroni, inibisce la funzione dei neuroni dopaminergici. Il blocco dei recettori serotoninergici  $5HT_{2A}$  a livello della corteccia frontale e la conseguente alterata funzione dei neuroni dopaminergici della via mesocorticale sembrano avere un ruolo cruciale nel controllo dei sintomi negativi e cognitivi. La proprietà degli atipici di modificare la funzione dei neuroni serotoninergici con meccanismi diretti ed indiretti che coinvolgono la loro capacità di modulare anche la funzione dei neuroni GABAergici e glutammatergici ha sicu-

mente un ruolo cruciale nel conferire a questi farmaci la capacità di migliorare il trofismo neuronale, la neurogenesi e, più in generale, la possibilità di normalizzare, almeno parzialmente, il trofismo e la plasticità neuronale.

L'evidenza che la diminuzione di funzione dei neuroni dopaminergici sia a livello corticale che limbico, in seguito al blocco dei recettori dopaminergici, era responsabile dell'azione antipsicotica dei neurolettici, ha suggerito la possibilità di poter sviluppare farmaci a potenziale efficacia antipsicotica capaci di inibire la funzione dei neuroni dopaminergici con meccanismi differenti dai classici neurolettici e dagli antipsicotici atipici. La successiva evidenza che i recettori alla dopamina presenti a livello presinaptico, nella terminazione delle fibre mesocorticali e mesolimbiche, hanno un ruolo cruciale nel controllare il *release* di questo neurotrasmettitore, ha portato allo sviluppo di molecole capaci di interagire selettivamente con questi recettori presinaptici e quindi ridurre la funzione dopaminergica con un'azione differente da quella dei neurolettici<sup>28</sup> (Fig. 2). Infatti, basandosi su questo principio A. Carlsson e altri Autori dimostrarono che l'attivazione farmacologica dei recettori presinaptici riduceva in modo marcato la trasmissione dopaminergica<sup>25 26 28 29</sup>. Questi risultati suggerirono che per ottenere farmaci potenzialmente attivi nelle psicosi e capaci di ridurre la funzione dei neuroni dopaminergici, era necessario sviluppare molecole attive a livello dei recettori presinaptici e quindi capaci di ridurre il *release* di dopamina, ma prive di attività a livello dei recettori postsinaptici  $D_1$ ,  $D_2$ . La prima molecola utilizzata per verificare la validità di questa ipotesi fu l'apomorfina. Questo agonista non selettivo dei recettori dopaminergici  $D_1$ - $D_2$  utilizzato a dosi molto basse, capaci di attivare i recettori presinaptici  $D_2$ , ma non i recettori postsinaptici, ha ridotto in modo significativo i sintomi psicotici<sup>30</sup>. Il successo di questi esperimenti portò ad approfondire questo approccio farmacologico con la sintesi di nuove e più selettive molecole. Nonostante ciò, gli studi successivi evidenziarono subito il grosso limite di questa strategia: "l'efficacia ottenuta nei trattamenti acuti o subacuti si riduceva quasi del tutto nei protocolli terapeutici cronici". Un effetto dovuto alla desensitizzazione recettoriale. Questi risultati suggerirono che per ottenere una efficacia duratura era necessario sviluppare molecole ad elevata affinità ma con una ridottissima attività intrinseca sui recettori presinaptici  $D_2$  e privi di efficacia sui recettori postsinaptici.

L'aripiprazolo, farmaco sviluppato in Giappone, è attualmente l'unico di questi farmaci approvato per la terapia della schizofrenia sia negli USA che in Europa<sup>7 28</sup>. La sperimentazione preclinica e successivamente quella clinica hanno evidenziato che questa molecola è un debole agonista parziale a livello presinaptico incapace di attivare in modo significativo i

recettori  $D_2$  postsinaptici e di indurre “tachifilassi”, cioè desensitizzazione dei recettori dopaminergici presinaptici. Il meccanismo d'azione di questa molecola non è stato ancora chiarito in modo definitivo. L'aripiprazolo sembra avere un'azione bloccante sui recettori  $5HT_{2A}$  e una possibile azione come agonista parziale dei  $5HT_{1A}$ . La sua azione terapeutica acuta si ottiene con dosi (15-30 mg) capaci di occupare più del 90% dei recettori  $D_2$ . L'efficacia mostrata dall'aripiprazolo potrebbe riflettere il suo profilo di debole agonista parziale dei recettori  $D_2$  presinaptici, per i quali sembra avere un'affinità superiore a quella per i recettori  $5HT_{2A}$  della serotonina, dimostrando un rapporto  $5HT_{2A}/D_2$  differente rispetto ad altri antipsicotici atipici. In studi subcronici, l'aripiprazolo ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo e simile ad aloperidolo e risperidone sia sui sintomi negativi che su quelli positivi in pazienti con episodi psicotici particolarmente marcati. È interessante sottolineare che l'efficacia di questo farmaco non si manifesta in modo dose dipendente. I limiti evidenti nella letteratura relativa all'aripiprazolo sono dovuti alla scarsità di dati riferiti all'efficacia nei trattamenti a lungo termine. Ulteriori studi si rendono pertanto necessari per poter comparare l'efficacia di un trattamento cronico con questa molecola sui sintomi negativi, funzioni cognitive, aderenza al trattamento, qualità della vita nonché sullo sviluppo di effetti collaterali rispetto a quella degli altri antipsicotici atipici. Inoltre, la mancanza di dati significativi sulla potenziale capacità di questo farmaco di modulare la plasticità e il trofismo neuronale suggeriscono attualmente molta cautela e incertezza sull'efficacia di un trattamento cronico con aripiprazolo nel migliorare in modo duraturo i sintomi della schizofrenia.

L'approccio terapeutico della schizofrenia con gli agonisti parziali rappresenta un tentativo interessante ma ancora lontano da poter dare risposte adeguate in funzione di una terapia cronica sostitutiva o alternativa agli altri antipsicotici atipici. Infatti, mentre è plausibile che un agonista parziale, anche se con livelli di differente attività intrinseca e potenza, possa migliorare la sintomatologia per un breve tempo dopo somministrazione acuta, rimane da valutare se nei trattamenti prolungati questa molecola possa sviluppare tolleranza, magari associata a fenomeni di ridotto trofismo neuronale.

#### EFFICACIA SUL TROFISMO NEURONALE

Studi di neurobiologia sperimentale hanno suggerito che l'efficacia degli antipsicotici atipici sia almeno in parte mediata dalla capacità di questi farmaci di stimolare il trofismo neuronale, indurre neurogenesi e, più in generale, di esercitare effetti neuroprotettivi. Queste evidenze sperimentali hanno trovato un solido supporto dagli studi di neurobiologia clinica, i quali hanno permesso di dimostrare che il cervello

dei pazienti schizofrenici presenta delle alterazioni strutturali soprattutto a carico del volume ventricolare e di alcune aree corticali e sottocorticali rispetto al cervello di soggetti sani<sup>22,24</sup>. La NMR ha permesso di dimostrare in modo inequivocabile che il volume delle suddette aree varia progressivamente nel corso della malattia, viene peggiorato dal trattamento con neurolettici e migliorato dagli antipsicotici atipici. È particolarmente interessante ricordare che, al contrario degli atipici, i neurolettici classici, in particolare l'aloiperidolo, riducono il volume corticale e i livelli di BDNF nella corteccia (Fig. 3) e aumentano marcatamente il volume striatale. Un recentissimo studio<sup>31</sup> sugli effetti indotti dal primo episodio psicotico sulla morfologia cerebrale ha permesso di dimostrare le sostanziali differenze tra i pazienti trattati con aloperidolo e quelli trattati con olanzapina. Mentre diminuzioni significative di volume erano presenti a livello della corteccia frontale, parietale e temporale nei pazienti trattati col neurolettico, nessuna modificazione è stata rilevata nel cervello dei pazienti trattati con olanzapina rispetto al cervello dei soggetti sani. Questo recentissimo studio insieme a numerosi dati clinici ottenuti con la tecnica del *brain imaging* dimostrano la netta superiorità degli antipsicotici atipici nei confronti dei classici neurolettici nel modulare i meccanismi che regolano il trofismo neuronale. Non sono disponibili studi sugli effetti dell'aripiprazolo sul trofismo e plasticità neuronale. Ulteriori studi clinici si rendono necessari per stabilire la reale capacità degli antipsicotici atipici di modificare con questi meccanismi neurobiologici il corso della terapia schizofrenica.

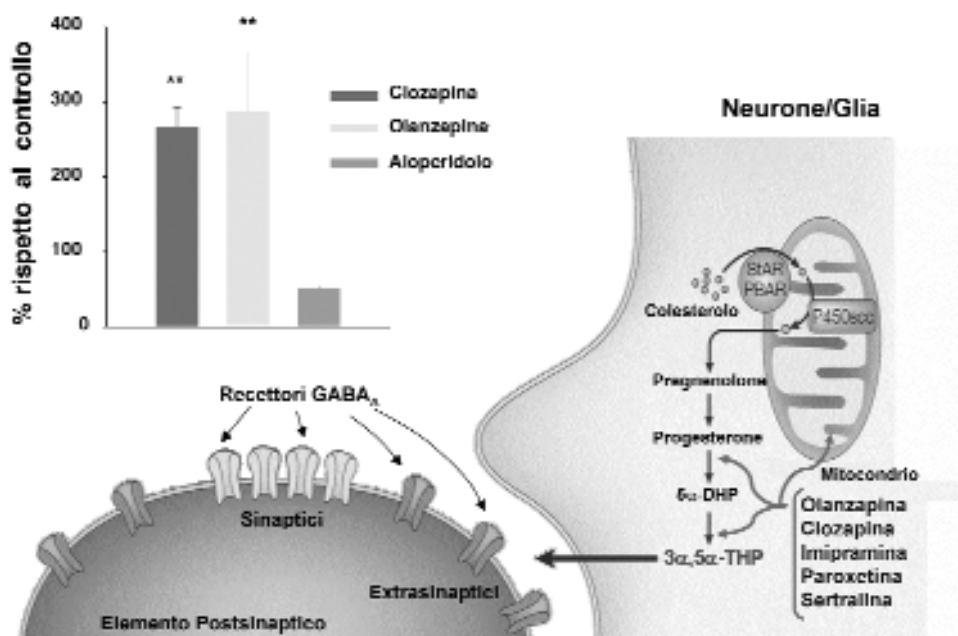
#### EFFICACIA SUI SINTOMI NEGATIVI

Gli antipsicotici atipici, al contrario dei neurolettici, hanno una significativa efficacia sui sintomi negativi. Un importante studio multicentrico ha di recente concluso che olanzapina e altri atipici sono marcatamente superiori ai neurolettici in riferimento alla totalità dei sintomi negativi. Ciononostante rimane da verificare il loro impatto su specifiche componenti sintomatiche<sup>6</sup>. Inoltre non è stato ancora completamente chiarito se l'effetto terapeutico sia conseguenza dei ridotti effetti collaterali o di un effetto diretto sui sintomi negativi primari. Tra gli atipici solo olanzapina e risperidone esercitano effetti diretti sui sintomi negativi primari in modo indipendente dalla presenza di sintomi psicotici, depressivi o extrapiramidali.

#### EFFICACIA SU PROCESSI COGNITIVI

Il miglioramento sulle funzioni cognitive globali indotto dagli antipsicotici atipici potrebbe essere secondario ai ridotti effetti collaterali e alla loro maggiore efficacia sui sintomi negativi. In generale gli atipici hanno dimostrato una efficacia superiore ai neurolettici nei test di produzione verbale, *digit-sym-*

**Fig. 4.** L'olanzapina e la clozapina, così come l'imipramina, paroxetina e sertralina (ma non aloperidolo), aumentano i livelli di allopregnanolone nella corteccia cerebrale di ratto. Questo metabolita del progesterone è la molecola più efficace in natura nello stimolare la funzione del recettore GABA<sub>A</sub>. L'effetto di questi farmaci sulla sintesi di neurosteroidi è presumibilmente mediato da un'azione a livello neuronale e gliale e/o da un'azione a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La sintesi di allopregnanolone potrebbe avere un ruolo nel mediare l'effetto ansiolitico e stabilizzante dell'olanzapina. Olanzapine and clozapine, like imipramine, paroxetine and sertraline (but not haloperidol), increase the levels of allopregnanolone in rat cerebral cortex. This progesterone metabolite is the most efficacious molecule present in nature in stimulating GABA<sub>A</sub> receptor function. The effect of these drugs on neurosteroid synthesis appears to be mediated at neuronal and glial level and/or at the level of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Allopregnanolone synthesis may be involved in mediating the anxiolytic and mood stabilising effect of olanzapine.



*bol substitution*, fine controllo motorio e funzioni esecutive. Uno studio a doppio cieco sul trattamento delle alterazioni cognitive nella fase iniziale della patologia, ha dimostrato che l'olanzapina e il risperidone hanno prodotto un miglioramento nella fluidità verbale marcatamente superiore all'aloiperidolo. L'olanzapina ha inoltre dimostrato una maggiore efficacia rispetto al risperidone e all'aloiperidolo nel controllo dei movimenti e dei ricordi immediati.

#### EFFETTI SUI NEUROSTEROIDI

Clozapina e olanzapina sono i soli due antipsicotici in grado di modulare la trasmissione GABAergica mediata dal recettore GABA<sub>A</sub> sia attraverso un meccanismo diretto, interazione recettoriale a bassissima affinità (clozapina), sia indiretto, attraverso la modulazione della sintesi di steroidi neuroattivi e neurosteroidi<sup>32,33</sup> (Fig. 4). Infatti, la somministrazione acuta di questi farmaci aumenta in modo significativo nel plasma e nel cervello del ratto e nel plasma dell'uomo i livelli di allopregnanolone e THDOC, due metaboliti del progesterone capace di attivare con

un'elevata efficacia i recettori GABA<sub>A</sub> e indurre effetti ansiolitici.

Questi dati ottenuti sia a livello sperimentale che clinico suggeriscono che la modulazione della trasmissione inibitoria mediata dal recettore GABA<sub>A</sub> può conferire a olanzapina e clozapina alcune delle loro proprietà farmacologiche "atipiche", quali quella stabilizzatrice dell'umore e ansiolitica. La scoperta di questa interazione assume una grande rilevanza, in quanto recenti studi clinici hanno dimostrato che i livelli di alcuni neurosteroidi si modificano nel plasma dei pazienti schizofrenici. In particolare, i livelli plasmatici di DHEA sono diminuiti significativamente<sup>34</sup>. Le recenti evidenze che due metaboliti del progesterone, allopregnanolone e THDOC, sono tra i più efficaci modulatori positivi della funzione dei recettori GABA<sub>A</sub>, suggeriscono che questi ormoni hanno un potenziale ruolo nel modulare la funzione di selettive popolazioni neuronali in specifiche aree cerebrali<sup>32,33</sup> (Fig. 4). I dati relativi all'azione ansiolitica di queste molecole suggeriscono che farmaci capaci di potenziare la sintesi centrale e periferica di questi ormoni possono favorire l'insorgere di un ef-

fetto ansiolitico. Inoltre, il trattamento con DHEA sembra utile per migliorare sia i sintomi negativi, sia i sintomi depressivi e d'ansia. È giusto invece riportare alcuni casi di crisi psicotiche in soggetti non patologici dopo assunzione di DHEA. Ulteriori studi sugli animali più di recente hanno dimostrato che i derivati solfati di alcuni neurosteroidi migliorano i processi cognitivi nei ratti e quindi potrebbero avere una potenziale utilità nel migliorare i deficit cognitivi negli schizofrenici<sup>35</sup>. Le ricerche sul ruolo dei neurosteroidi, nella neurobiologia della schizofrenia e nel mediare alcuni effetti di olanzapina e clozapina, hanno aperto una nuova frontiera per la comprensione di nuovi meccanismi neurochimici implicati nella neurobiologia e farmacoterapia di questa patologia.

### **Le evidenze più recenti in termini di efficacia nella terapia della Schizofrenia**

Nel mese di settembre 2005, quando questo manoscritto era stato sottoposto per la pubblicazione, il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato un interessante lavoro in cui viene confrontata l'efficacia degli antipsicotici atipici con quella del neurolettico perfenazina in pazienti affetti da schizofrenia cronica. Poiché l'interruzione frequente della terapia costituisce il problema più serio nel trattamento della schizofrenia cronica, in questo studio Lieberman et al.<sup>36</sup> hanno valutato quale indice principale di efficacia la durata del trattamento e quindi la percentuale di sospensione del trattamento considerando tutte le cause (inefficacia, effetti indesiderati, decisione del paziente) che portavano alla sospensione. Tra gli effetti indesiderati, l'aumento di peso, i disturbi extrapiramidali e la sedazione sono stati attentamente valutati.

Lo studio compiuto su circa 1400 pazienti ha significativamente dimostrato che il tempo di trattamento era più breve nel gruppo di pazienti trattati con quetiapina, risperidone o perfenazina in confronto a quelli trattati con olanzapina. Infatti, i pazienti che ricevevano olanzapina hanno avuto un tempo di trattamento significativamente più lungo rispetto a quelli trattati con perfenazina o con gli altri atipici. In particolare il tempo di sospensione dovuto a mancanza di efficacia del trattamento è stato marcatamente più lungo nel gruppo trattato con olanzapina che risultava quindi garantire una maggiore tenuta dell'efficacia nel tempo. La maggiore affidabilità terapeutica di olanzapina è anche desumibile dal dato relativo al rischio di ricovero per esacerbazione dei sintomi della

schizofrenia. Infatti, il gruppo trattato con olanzapina ha avuto un rischio di ricovero di 0,29 paziente/anno contro uno 0,45-0,66 dei gruppi trattati con gli altri farmaci. Tra gli effetti indesiderati gli aumenti di peso, di colesterolo totale e dei trigliceridi sono risultati più marcati nei pazienti trattati con olanzapina pur non determinandosi per queste collateralità una differenza significativa, rispetto agli altri gruppi di trattamento, in termini di tempo di sospensione del trattamento per effetti indesiderati.

Va notato che anche se l'olanzapina sembra avere una maggiore efficacia rispetto agli altri farmaci antipsicotici atipici e alla perfenazina, coerentemente con precedenti studi la percentuale totale di pazienti che hanno interrotto il trattamento è risultata molto elevata (64-82%). Questo dato potrebbe indicare che i farmaci antipsicotici hanno sostanziali limitazioni di efficacia risolutiva nel tempo nei pazienti affetti da schizofrenia cronica.

### **Conclusioni**

La moderna neurobiologia clinica e sperimentale ha di recente dimostrato che variazioni nel trofismo neuronale e, più in generale, nei volumi di particolari aree cerebrali e nella funzione di specifiche popolazioni di neuroni, sono spesso associati a patologie mentali quali schizofrenia, disturbo bipolare, depressione e disturbi d'ansia, in particolare il PTSD.

Gli studi di neuropsicofarmacologia sulla schizofrenia cronica suggeriscono che la superiore efficacia degli antipsicotici atipici, rispetto ai classici neurolettici, nel ridurre i sintomi negativi e migliorare i deficit cognitivi nonché quelli affettivi ed emozionali, sia associata alla capacità di alcune nuove molecole di interagire con differenti sistemi di neurotrasmissione e neuromodulazione (DA, 5HT, GABA, glutammato, neurosteroidi). Questi farmaci attivando e inibendo differenti meccanismi molecolari e genici, non ancora totalmente chiariti, sono capaci di normalizzare la funzione cellulare. Nel loro insieme questi risultati sperimentali e clinici suggeriscono che una maggiore selettività a livello dei sopramenzionati meccanismi e soprattutto la molteplicità d'azione conferiscono a queste molecole, rispetto ai classici neurolettici, la capacità di modulare l'eccitabilità ed il trofismo neuronale (sintesi di fattori trofici e neurosteroidi) e quindi dare loro una potenziale maggiore efficacia nel migliorare la plasticità neuronale e normalizzare la funzione soprattutto nei trattamenti a lungo termine.

## Bibliografia

- 1 Tamminga CA, Holcomb HH. *Phenotype of schizophrenia: a review and formulation*. Mol Psychiatry 2005;10:27-39.
- 2 Freedman R. *Schizophrenia*. N Engl J Med 2004;349:1738-49.
- 3 Owen M, Williams N, O'Donovan M. *The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights*. Mol Psychiatry 2003;9:14-7.
- 4 Harrison PJ, Weinberger DR. *Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence*. Mol Psychiatry 2005;10:40-68.
- 5 McGuffin P, Riley B, Plomin R. *Genomics and behavior: toward behavioral genomics*. Science 2001;291:1232-49.
- 6 Tsuang L. *Schizophrenia: genes and environment*. Biol Psychiatry 2000;47:210-20.
- 7 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.
- 8 Duman RS, Malberg J, Thome J. *Neural plasticity to stress and antidepressant treatment*. Biol Psychiatry 1999;46:1181-91.
- 9 Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. *Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment*. Neuropsychopharmacol 2001;25:836-44.
- 10 Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. *Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation*. Nature Neurosci 1999;2:260-5.
- 11 Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. *Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories*. Nature 2001;410:372-6.
- 12 Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. *Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication*. Biol Psychiatry 2001;50:260-5.
- 13 McEwen BS. *Stress and hippocampal plasticity*. Ann Rev Neurosci 1999;22:105-22.
- 14 Mirescu C, Petus JD, Gould E. *Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress*. Nature Neurosci 2004;7:841-5.
- 15 Karten YJG, Olanin A, Cameron HA. *Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood*. Trends Neurosci 2005;32:240-4.
- 16 Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia*. Mol Psychiatry 2003;8:592-610.
- 17 Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. *Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients*. Psychiatry Res 2002;110:249-57.
- 18 Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, et al. *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses*. Schizophr Res 2001;52:79-86.
- 19 Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. *The BDNF val 66 met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003;112:257-69.
- 20 Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kocacahana BS, Straub RE, et al. *The brain-derived neurotrophic factor val 66 met polymorphism and variation in human cortical pathology*. J Neurosci 2004;24:10099-102.
- 21 Lieberman JA. *Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and pathophysiological perspective*. Biol Psychiatry 1999;46:729-39.
- 22 Lawrie SM, Whalley H, Kestleman JN, Abukmeil SS, Byrne, Hodges A, et al. *Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia*. Lancet 1999;353:30-3.
- 23 Staal WG, Pol HEH, Schnack HG, Hoogendoorn MLC, Jellema K, Kahn RS. *Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings*. Am J Psychiatry 2000;157:416-21.
- 24 Baare WF, Hulshoff-Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS. *Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology*. Biol Psychiatry 1999;45:1597-605.
- 25 Carlsson A, Lindquist M. *Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain*. Acta Pharmacol Toxicol 1963;20:140-4.
- 26 Carlsson A. *Receptor mediated control of dopamine metabolism*. In: Usdin E, Bunney WE, eds. *Pre- and post-synaptic receptors*. New York: Marcel Dekker Inc 1975, pp. 49-65.
- 27 Farde L, Nordstrom AL, Diesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedval G. *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:538-44.
- 28 Tamminga CA. *Partial dopamine agonists and the treatment of psychosis*. Curr Neuropharmacol 2005;3:3-8.
- 29 Walinder J, Skott A, Carlsson A, Roos BE. *Potential by metyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. A long-term trial using double-blind crossover technique*. Arch Gen Psychiatry 1976;33:501-5.
- 30 Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. *Schizophrenic symptoms improve with apomorphine*. Science 1978; 200:567-8.
- 31 Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al.; HGDH Study Group. *Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-70.
- 32 Barbaccia ML, Affricano D, Purdy RH, Maciocco E, Spiga F, Biggio G. *Clozapine, but not haloperidol, increases brain concentrations of neuroactive steroids in the rat*. Neuropsychopharmacology 2001;25:489-97.
- 33 Marx CE, VanDoren MJ, Duncan GE, Lieberman JA, Morrow AL. *Olanzapine and clozapine increase the GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents*. Neuropsychopharmacology 2003;28:1-13.
- 34 Tournay G, Erb JL. *Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects*. Biol Psychiatry 1979;14:395-404.
- 35 Vallee M, Purdy RH, Mayo W, Koob GF, Le Moal M. *Neuroactive steroids: new biomarkers of cognitive aging*. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;85:329-35.
- 36 Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.