

## Basi neurobiologiche e farmacologiche di una innovativa terapia antidepressiva

### *Neurobiology and pharmacology of a new antidepressant therapy*

G. Biggio

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

#### Summary

*Agomelatine, a new antidepressant agent, is a selective agonist of the MT1 and MT2 melatonin receptors. Through this peculiar action this drug, like melatonin, has a key role in synchronizing circadian rhythms, which are known to be perturbed in depressed patients, and to increase neurogenesis and the synthesis of trophic factors. In contrast to melatonin Agomelatine exerts a selective antagonism on the 5HT2c receptors localized on dopamine and noradrenaline nerve terminals in the prefrontal cortex. This*

*mechanism results in an increase of synaptic concentration of both monoamines at the level of a brain area that plays a crucial role in modulating cognitive and emotional function. The synergy between these mechanisms results in synchronizing circadian rhythms and improvement of the decline in the cognitive and affective symptoms often present in severe unipolar depression.*

#### Key words

*Depression • Neuronal plasticity • New drugs*

#### Riassunto

L'agomelatina, un nuovo farmaco antidepressivo, attiva i recettori MT1 e MT2 della melatonina e come questa molecola normalizza i ritmi circadiani, tra i quali il ritmo sonno/veglia, e stimola la neurogenesi e la sintesi dei fattori trofici. Questi effetti si traducono in una marcata azione neuroplastica capace di revertire la riduzione di plasticità neuronale presente nella depressione unipolare grave. L'agomelatina, al contrario della melatonina esercita un selettivo antagonismo sui recettori 5HT2c della serotonina, localizzati sui terminali dei neu-

roni dopaminergici e noradrenergici. Questo meccanismo si traduce in un selettivo aumento sinaptico di noradrenalina e dopamina in un'area cerebrale (corteccia prefrontale) importante nel regolare la sfera emozionale e cognitiva. La sinergia tra i meccanismi sopra descritti risulta in una sincronizzazione nel ritmo sonno/veglia e in un miglioramento delle funzioni cardine della sfera emozionale, cognitiva e affettiva alterate nella depressione.

#### Parole chiave

Depressione • Plasticità neuronale • Nuovi farmaci

#### Introduzione

La depressione unipolare grave è una malattia psichiatrica molto complessa e pertanto molto difficile da curare e soprattutto da guarire. Questa affermazione è facilmente comprensibile se si prendono in esame i sintomi che più frequentemente possono manifestarsi nel depresso in seguito ad alterazioni funzionali della sfera emozionale, affettiva e cognitiva (Fig. 1) <sup>1</sup>.

Queste considerazioni sono fortemente sostenute dall'evidenza che a distanza di diversi decenni dall'introduzione nella pratica clinica dei farmaci antidepressivi, le molecole attualmente più utilizzate non risultano

avere un'efficacia superiore a quella dei vecchi triciclici. Infatti gli SSRI e gli SNRI, i farmaci di prima scelta e quindi attualmente più utilizzati nella terapia dei disturbi del tono dell'umore, manifestano un'efficacia che nella migliore condizione è pari ma non superiore a quella dei triciclici. Al contrario, queste nuove molecole inducono decisamente minori effetti collaterali rispetto ai "vecchi" antidepressivi inclusi i triciclici. È quindi giusto sottolineare che la riduzione degli effetti collaterali è un elemento di primaria importanza in quanto suscita spesso nel paziente una maggiore motivazione ad assumere il farmaco, fenomeno che si traduce in una migliore aderenza alla terapia <sup>1</sup>.

#### Corrispondenza

Giovanni Biggio, Dipartimento di Biologia Sperimentale, Sezione di Neuroscienze, Cittadella Universitaria di Monserrato, s.s 554 Km 4.500, 09042 Monserrato (CA), Italia • E-mail: biggio@unica.it

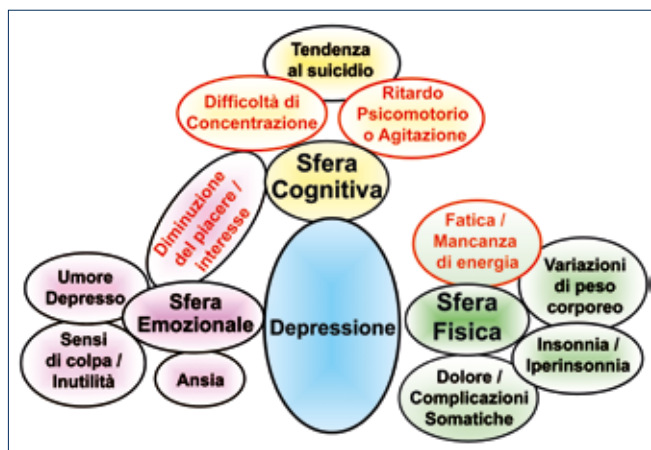


FIGURA 1.

Cluster dei più importanti sintomi associati alla sfera cognitiva, affettiva ed emozionale presenti nel paziente depresso. *Cluster of the most important symptoms associated with cognitive, affective and emotional functions present in the depressed patient.*

In questi anni è quindi emersa impellente la necessità di sviluppare nuovi farmaci antidepressivi capaci soprattutto di migliorare in modo più selettivo ed efficace i deficit a carico della sfera cognitiva, emozionale, affettiva e più in generale di normalizzare i ritmi circadiani con particolare riguardo al ritmo sonno-veglia e quindi migliorare la qualità del sonno del paziente depresso. Infatti, i pazienti depressi accusano spesso un pattern del sonno alterato, fenomeno che riveste un'importanza notevole nel determinare il grado di severità della patologia<sup>2,3</sup>.

Rivedendo in modo critico e attento i meccanismi d'azione neurochimici e molecolari coinvolti nell'azione anti-

depressiva di questi farmaci si evince facilmente che tutti, dai "triciclici" agli SSRI, SNRI, NASSA, ecc., agiscono a livello delle sinapsi monoaminergiche quali serotonina e/o noradrenalina o dopamine<sup>4</sup>. Questa osservazione associata alla conoscenza delle funzioni controllate da queste monoamine (Fig. 2) è stata finora l'elemento cardine utilizzato per spiegare le basi neurobiologiche dei disturbi del tono dell'umore nonché l'ipotetico meccanismo neurochimico coinvolto nell'azione dei farmaci antidepressivi<sup>5</sup>. Nonostante ciò, la complessità del quadro clinico associato alla depressione suggerisce che in questa come in altre patologie mentali è improbabile che gli eventi neurobiologici siano limitati alla sola azione sinaptica a livello dei sopracitati neurotrasmettitori. In effetti, negli ultimi decenni ciò che ha limitato in modo determinante la comprensione di nuovi meccanismi neurochimici e molecolari coinvolti nella patologia depressiva è stata la mancanza di molecole capaci di avere attività antidepressiva attraverso meccanismi differenti da quelli utilizzati dai classici antidepressivi, cioè da quelle molecole note agire principalmente a livello delle sinapsi serotoninergiche, noradrenergiche e dopaminergiche.

Di recente la ricerca farmacologica ha proposto una nuova molecola, l'agomelatina, che attraverso un meccanismo del tutto peculiare e differente da quello dei sopracitati "classici antidepressivi" sta dimostrando una ottima rapidità d'azione e efficacia nella terapia dei disturbi del tono dell'umore<sup>3</sup>.

## Agomelatina

L'agomelatina, entrata nella pratica clinica in Italia a settembre 2010, è una molecola di sintesi, analogo della melatonina, capace di attivare, in differenti aree cerebrali, i recettori melatonergici MT1 e MT2 ma anche, differentemente dalla melatonina, di bloccare il sottotipo recettoriale 5HT2c della serotonina (Fig. 3)<sup>3</sup>. L'azione agonista, a elevata efficacia e selettività, dell'agomelatina sui recettori MT1 e MT2 della melatonina rappresenta un meccanismo nuovo<sup>7</sup> e del tutto peculiare rispetto a quello esercitato dai "classici antidepressivi" in quanto determina a

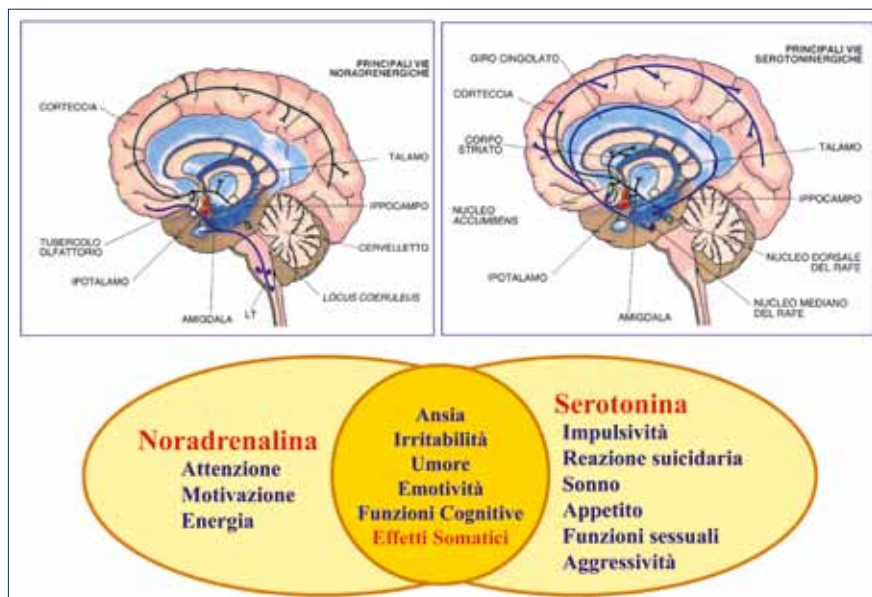
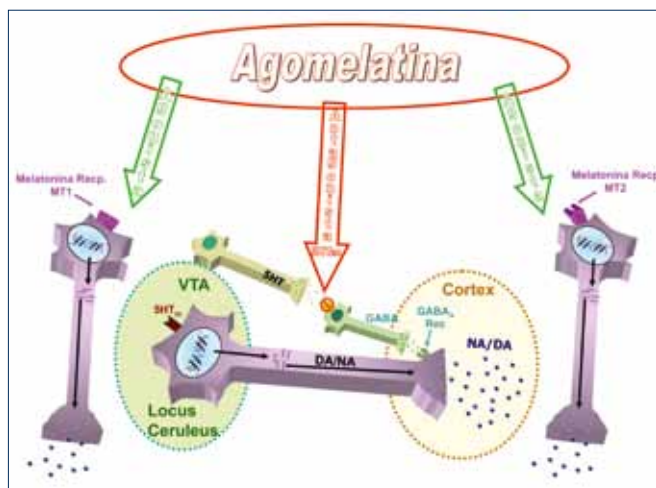


FIGURA 2.

Vie dopaminergiche e noradrenergiche e loro funzioni nel cervello dei mammiferi. *Dopaminergic and noradrenergic pathways present in the mammalian brain.*



**FIGURA 3.** L'agomelatina è un agonista dei recettori MT1 e MT2 della melatonina e un antagonista dei recettori 5HT2c della serotonina. *Agomelatine is an antagonist at the MT1 and MT2 melatonin and an antagonist at 5HT2c receptor.*

livello funzionale una differenza cruciale soprattutto nella regolazione dei ritmi circadiani. Infatti questo farmaco, attivando in modo selettivo i recettori MT1 e MT2 a livello del nucleo soprachiasmatico, riesce a modularne la funzione e quindi a normalizzare i più importanti ritmi circadiani incluso il ritmo sonno-veglia<sup>3</sup> che risulta spesso alterato nel corso della patologia depressiva. Inoltre, attivando i suddetti recettori, l'agomelatina ha dimostrato anche un'elevata efficacia nello stimolare la neurogenesi e la sintesi di fattori trofici<sup>6,8,9</sup>, cioè quei processi molecolari che la più recente ricerca neurobiologica nell'ultimo decennio ha suggerito avere un ruolo importante nel mediare l'azione dei farmaci antidepressivi. Infine l'agomelatina attraverso il blocco selettivo dei recettori 5HT2c localizzati a livello delle terminazioni noradrenergiche e dopaminergiche è in grado di potenziare marcatamente la funzione di questi due neurotrasmettitori<sup>3</sup> a livello della corteccia frontale, dell'ippocampo e di altre aree cerebrali che svolgono un ruolo cruciale nella modulazione della sfera cognitiva, affettiva ed emozionale nelle quali hanno sede i più importanti meccanismi neurochimici e molecolari funzionalmente connessi ai deficit presenti nel depresso unipolare grave (Fig. 3).

### Agomelatina e plasticità neuronale

La più recente ricerca neurobiologica sia sperimentale che clinica ha solidamente dimostrato che la depressione unipolare grave è associata a livello neuronale a modificazioni strutturali e morfologiche<sup>10,11</sup>. Questi studi hanno inoltre evidenziato in modo inequivocabile che in alcune aree (ippocampo, corteccia del

cingolo, ecc.) del cervello dei depressi non trattati tempestivamente con la terapia farmacologica o resistenti alla stessa, i neuroni vanno incontro a una perdita di trofismo con conseguente ridotta plasticità neuronale, cioè incapacità a sapersi adattare in tempi più o meno rapidi agli stimoli stressanti, meccanismo che si traduce in un deficit funzionale che i farmaci attualmente in uso non sempre sono in grado di revertire efficacemente. In particolare, ciò succede frequentemente quando la terapia viene instaurata in ritardo e/o per un periodo troppo breve e quindi insufficiente a permettere il completo recupero funzionale dei neuroni. A questo proposito è fondamentale sottolineare che vi è un'importante dissociazione temporale tra il miglioramento dei sintomi e il totale recupero funzionale del neurone. Infatti, mentre la sintomatologia migliora notevolmente già dopo pochi mesi di trattamento, il totale recupero funzionale dei neuroni richiede molto più tempo e spesso necessita di una terapia prolungata per molti anni<sup>10,11</sup>.

La più avanzata ricerca neurobiologica ha dimostrato che i farmaci antidepressivi sono in grado di stimolare i due più importanti meccanismi plastici del cervello umano<sup>11,12</sup>: a) il trofismo neuronale; b) la neurogenesi. Gli antidepressivi sono cioè capaci di potenziare, soprattutto a livello ippocampale, il differenziamento e la proliferazione di nuovi neuroni, fenomeno che a livello sperimentale si traduce in un miglioramento nell'apprendimento e della memoria recente, due funzioni spesso ridotte nel depresso grave. Questi studi hanno infatti suggerito che il potenziamento del trofismo neuronale e la stimolazione del processo di neurogenesi sono due eventi fondamentali nel mediare l'azione terapeutica degli antidepressivi mentre una loro inibizione funzionale sarebbe associata a un più facile sviluppo dell'eziopatogenesi della depressione.

La scoperta che l'agomelatina, attraverso un meccanismo del tutto innovativo<sup>3</sup> è in grado di potenziare il trofismo neuronale e la neurogenesi come fanno gli altri farmaci antidepressivi e migliorare la plasticità neuronale<sup>3,7-9</sup>, ha di recente permesso di evidenziare dei nuovi meccanismi che potrebbero essere cruciali per meglio capire l'eziopatogenesi della depressione e prevenirne lo sviluppo. Un ulteriore avanzamento di conoscenze sui meccanismi coinvolti nei processi di plasticità neuronale potrà infatti, nel prossimo futuro, permettere di migliorare la terapia in modo da riattivare con maggiore selettività ed efficacia i complessi meccanismi chimici e psicologici che mediano l'aderenza al trattamento e quindi il suo esito positivo.

### Melatonina e plasticità neuronale

La melatonina è una molecola sintetizzata dalla ghiandola pineale a partire da un precursore, il triptofano, aminoacido essenziale assunto con la dieta.

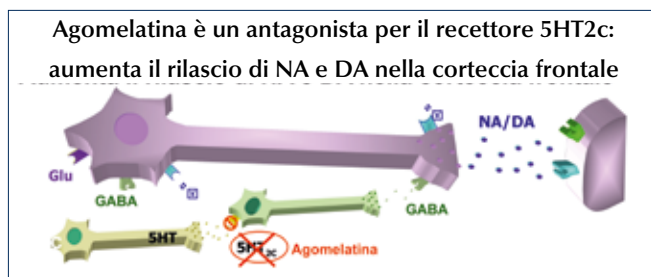
La ghiandola pineale localizzata nel diencefalo è provvista di fotorecettori che ricevono direttamente informazioni "fotiche" dall'ambiente e dopo averle elaborate le ritrasmettono alle diverse aree del cervello. La pineale è quindi un organo endocrino che trasforma le informazioni sensoriali provenienti dall'ambiente, soprattutto quelle relative al fotoperiodo, in segnali che vengono trasmessi dal suo principale prodotto, la melatonina<sup>3</sup>.

La sintesi e il rilascio di melatonina segnano un andamento ritmico circadiano con basse concentrazioni durante il giorno e livelli molto più elevati durante la notte. Infatti la melatonina svolge un ruolo fondamentale nel modulare il ritmo sonno/veglia. La drastica riduzione delle sue concentrazioni durante la notte peggiora notevolmente il pattern fisiologico del sonno. I farmaci che competono per la stessa via metabolica e riducono le concentrazioni di melatonina inducono turbe del sonno, mentre i farmaci che ne aumentano i livelli plasmatici come la fluvoxamina e desipramina facilitano le fasi del sonno<sup>3</sup>.

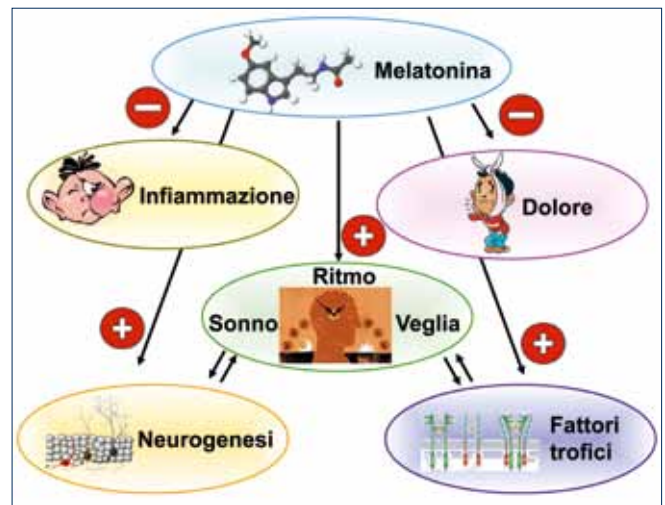
In accordo con le citate funzioni, numerosi studi hanno dimostrato che l'assunzione esogena di melatonina modifica i ritmi circadiani, ha effetto ipnotico e più in generale migliora il tono dell'umore e i disturbi del pattern del sonno dovuti sia a cause endogene che esogene<sup>3</sup>.

La presenza dei recettori della melatonina nel nucleo soprachiasmatico e in altre aree cerebrali importanti nel controllo della sfera emozionale e affettiva giustifica anche un potenziale ruolo di questa molecola nella modulazione delle funzioni sopracitate (Fig. 5)<sup>3</sup>.

Recentemente gli interessanti effetti indotti dalla melatonina a livello centrale hanno indotto ad approfondire i possibili meccanismi molecolari attraverso i quali questa molecola è in grado di dettare i tempi dei ritmi circadiani e di abilitare i nostri neuroni alla migliore performance. Questi studi hanno infatti dimostrato che la melatonina



**FIGURA 4.** Schema di un ipotetico neurone dopaminergico e/o noradrenergico con rappresentati i recettori 5HT<sub>2c</sub>. Il blocco di questi recettori da parte dell'agomelatina facilita la fuoriuscita di monoamine nello spazio sinaptico. *Hypothetic DAergic, NAergic synapsy with the presence at 5HT<sub>2c</sub> receptor. The 5HT<sub>2c</sub> blockade by agomelatine enhances the release of dopamine and noradrenaline in prefrontal cortex.*



**FIGURA 5.**

La melatonina modula il ritmo sonno/veglia, controlla numerose funzioni endocrine e neurochimiche e potenzia la plasticità neuronale stimolando la neurogenesi e la sintesi di fattori trofici. *Melatonin modulates different endocrine and neurochemical functions and potentiates neuronal plasticity.*

ha una efficacissima azione nel modulare la neurogenesi e il trofismo neuronale.

## Melatonina, trofismo neuronale e neurogenesi

La neurogenesi è un importante meccanismo associato al più generale fenomeno noto come plasticità neuronale<sup>2,5</sup>. Nei mammiferi, uomo compreso, questo fenomeno si manifesta soprattutto nell'ippocampo, nella zona subventricolare e nel tubercolo olfattivo.

Questo processo è stimolato dai classici antidepressivi, dall'attività fisica, dall'ambiente arricchito e da altre condizioni note favorire la plasticità neuronale<sup>2,5,9</sup>.

Recentemente, numerosi studi hanno dimostrato che la melatonina, tra le varie azioni a livello centrale, è in grado di stimolare in modo significativo la neurogenesi e la sintesi di fattori trofici<sup>13,14</sup> (Fig. 5). Questa azione risulta essere di fondamentale importanza per il ritmo sonno/veglia in quanto il processo di neurogenesi è associato ad alcuni ritmi circadiani. La fase di sonno facilita la neurogenesi e al contrario la deprivazione di sonno riduce marcatamente questo fenomeno. Nell'animale la neurogenesi è strettamente associata ai processi cognitivi ed è soprattutto necessaria per memorizzare i ricordi recenti e ricollegarli a quelli remoti. La deprivazione di sonno riduce la memoria nell'animale e nell'uomo. Queste evidenze nel loro insieme individuano un nuovo meccanismo d'azione attraverso il quale poter migliorare i processi cognitivi. Questa conclusione assume una notevole importanza in quanto tutti i farmaci antidepressivi

stimolano il processo di neurogenesi e inducono un certo grado di miglioramento cognitivo nei depressi. L'agomelatina nuovo farmaco antidepressivo, capace di attivare i recettori MT1 e MT2 della melatonina essendo un efficacissimo induttore del processo di neurogenesi e più in generale della plasticità neuronale<sup>6 8 9</sup>, dovrebbe avere un'azione positiva sulla sfera cognitiva.

Le evidenze sopra riportate risultano di fondamentale importanza per capire i meccanismi molecolari e neurochimici attraverso i quali l'attività agonista melatonergica e il selettivo antagonismo 5HT<sub>2c</sub> dell'agomelatina, con conseguente potenziamento delle sinapsi dopaminergiche e noradrenergiche (Figg. 3, 4), si traducono in una rapida ed efficace azione antidepressiva<sup>3</sup>.

### Agomelatina, dopamina e noradrenalina

Il blocco dei recettori 5HT<sub>2c</sub>, localizzati a livello presinaptico e il conseguente potenziamento delle sinapsi noradrenergiche e dopaminergiche, meccanismo già descritto per alcuni antipsicotici atipici, rappresenta un meccanismo del tutto innovativo<sup>3</sup> per un farmaco antidepressivo in quanto gli altri farmaci dai triciclici ai più recenti NASSA, SNRI, bupropione, ecc., aumentano le concentrazioni di noradrenalina e/o dopamina a livello sinaptico attraverso il blocco dei meccanismi di trasporto, e la ridotta ricattura delle monoamine a livello presinaptico, cioè esercitano un effetto opposto al meccanismo fisiologico di funzione sinaptica. Al contrario, l'agomelatina bloccando i recettori 5HT<sub>2c</sub> riduce la funzione di un importante meccanismo di inibizione del "release" di dopamina e noradrenalina e di conseguenza potenzia la fuoriuscita di questi neurotrasmettitori nello spazio sinaptico (Fig. 4), meccanismo che si traduce in una più fisiologica attivazione dei recettori postsinaptici noradrenergici e dopaminergici<sup>3 7</sup>.

Il meccanismo di potenziamento della trasmissione noradrenergica e dopaminergica a livello della corteccia prefrontale risulta essere di grande importanza nell'azione terapeutica dell'agomelatina<sup>3</sup>. Infatti, è universalmente condiviso che queste monoamine svolgono un ruolo cruciale nel controllo delle funzioni cardine associate alla sfera cognitiva, affettiva ed emozionale e quindi alla modulazione del tono dell'umore<sup>15 16</sup>. Mentre l'attivazione delle sinapsi dopaminergiche mesocorticali e mesolimbiche si traduce in un aumento di motivazioni, piacere, energia e migliora il rallentamento psicomotorio, l'attivazione delle vie noradrenergiche, che originano nel "locus coeruleus", migliora lo stato di vigilanza, l'attenzione e le funzioni cognitive<sup>16</sup>. Pertanto, una parallela inibizione nella funzione di questi due sistemi può portare a una riduzione della reattività e della vigilanza nonché indifferenza all'ambiente circostante, perdita di energia, fatigue mentale e fisica, anedonia, perdita di piacere e



FIGURA 6.

La sinergia tra l'azione agonista sui recettori MT1 e MT2 e il blocco dei recettori 5HT<sub>2c</sub> si traduce nell'azione antidepressiva dell'agomelatina. *Activation of MT1 and MT2 receptors and blockade of 5HT<sub>2c</sub> receptors induces antidepressant action.*

conseguente mancanza di motivazione<sup>17 18</sup>, cioè al manifestarsi di molti dei sintomi cardine (Fig. 1) presenti con intensità e frequenza variabile nella maggior parte dei pazienti depressi. In particolare, nel paziente depresso si manifestano spesso ridotta sensibilità e reattività agli stimoli positivi gratificanti associata a marcato rallentamento psicomotorio. Queste conclusioni, condivise dalla comunità psichiatrica internazionale sono state di recente fortemente validate attraverso studi di "Brain Imaging" nei quali si evidenzia che la risposta a uno stimolo piacevole è associata a una attivazione della corteccia frontale<sup>17</sup>, area del cervello dove una sinergica attività dopaminergica e noradrenergica sono correlate anche col grado di efficacia e aumentata energia in risposta a stimoli specifici<sup>18</sup>. Nel loro insieme tutte queste evidenze danno un solido razionale neurobiologico per spiegare, almeno in parte, l'efficacia antidepressiva dell'agomelatina.

### Conclusioni

Nell'ultimo decennio le più avanzate ricerche di neurobiologia sperimentale e clinica hanno suggerito che i meccanismi molecolari e neurochimici associati al trofismo neuronale e alla neurogenesi e più in generale alla plasticità cerebrale svolgono un ruolo cruciale nel regolare la funzione dei neuroni monoaminergici<sup>5 11 12 15 16</sup>, cioè di quelle popolazioni di neuroni che sono strettamente associate sia alle funzioni della sfera cognitiva, affettiva ed emozionale che al meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi<sup>2 5</sup>.

Queste evidenze hanno dimostrato che tutti i farmaci antidepressivi hanno la capacità di ripristinare, almeno in parte, la plasticità neuronale ridotta dalla patologia e di conseguenza normalizzare e/o potenziare la trasmissione

sinaptica. Il ripristino del trofismo e la successiva normalizzazione funzionale permettono di garantire un miglioramento nella prestazione dei neuroni monoaminergici e quindi una graduale ripresa delle funzioni correlate alla loro attività. Un farmaco come l'agomelatina, che da un lato potenzia la plasticità neuronale e sincronizza i ritmi circadiani e dall'altro, attraverso il blocco dei recettori 5HT<sub>2</sub> (Fig. 6), aumenta il rilascio di monoamine ripristinando e/o normalizzando l'attività dei neuroni dopaminergici e noradrenergici e di conseguenza le funzioni modulate da questi due neurotrasmettitori, si pone nello scenario della terapia antidepressiva come un nuovo efficace mezzo capace di contribuire in modo significativo a migliorare la prospettiva terapeutica di una patologia cronica, progressiva e ricorrente come la depressione.

#### Conflitto di interesse

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

#### Bibliografia

- 1 Belmaker RH, Agam G. *Major depressive disorder*. N Engl J Med. 2008;358:55-68.
- 2 Berton O, Nestler EJ. *New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines*. Nat Rev Neurosci 2006;7:137-51.
- 3 de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. *Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development*. Nat Rev Drug Discov 2010;9:628-42.
- 4 Stahl SM, Grady MM, Moret C, et al. *SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants*. CNS Spectr 2005;10:732-47.
- 5 Krishnan V, Nestler EJ. *The molecular neurobiology of depression*. Nature 2008;455:894-902.
- 6 Banasr M, Soumier A, Hery M, et al. *Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis*. Biol Psychiatry 2006;59:1087-96.
- 7 Racagni G, Riva MA, Popoli M. *The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy*. Int Clin Psychopharmacol 2007;22(Suppl 2):S9-S14.
- 8 Païzanis E, Renoir T, Lelievre V, et al. *Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice*. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13:759-74.
- 9 Soumier A, Banasr M, Lortet S, et al. *Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus*. Neuropsychopharmacology 2009;34:2390-403.
- 10 Li CT, Lin CP, Chou KH, et al. *Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study*. Neuroimage 2010;50:347-56.
- 11 Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. *Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis*. Am J Psychiatry 2004;161:598-607.
- 12 De Carolis NA, Eisch AJ. *Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation*. Neuropharmacology 2010;58:884-93.
- 13 Ramírez-Rodríguez G, Klempin F, Babu H, et al. *Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of adult mice*. Neuropsychopharmacology 2009;34:2180-91.
- 14 Manda K, Reiter RJ. *Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive functions after irradiation*. Prog Neurobiol 2010;90:60-8.
- 15 Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, et al. *The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure*. J Psychopharmacol 2007;21:461-71.
- 16 Sara SJ. *The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition*. Nat Rev Neurosci 2009;10:211-23.
- 17 Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. *The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder*. Biol Psychiatry 2005;58:843-53.
- 18 Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. *Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry 2006;67:865-73.