



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE

INDIRIZZO IN FARMACOLOGIA DI GENERE

**XXVII Ciclo**

## EFFETTO DELLA MEMANTINA SU MODELLI ANIMALI DI DISTURBI DELL'UMORE

*Direttore della Scuola:*

*Prof. Andrea F. Piana*

*Relatore:*

**Prof. Gino Serra**

*Tesi di Dottorato di:*

**Dott.ssa Francesca Demontis**

**ANNO ACCADEMICO 2014/2015**

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1 DISTURBI DELL'UMORE NEL DSM-5 .....	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DELL'UMORE .....	6
1.3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI DELL'UMORE.....	8
1.4. RUOLO DELLA DOPAMINA NEI DISTURBI DELL'UMORE e POSSIBILE COINVOLGIMENTO DEI RECETTORI NMDA.....	10
1.5. ANTIDEPRESSIVI SENSIBILIZZANO I RECETTORI D <sub>2</sub> .....	11
1.6. RUOLO DEI RECETTORI NMDA DEL GLUTAMMATO NEI FENOMENI DI SENSIBILIZZAZIONE DOPAMINERGICA.....	13
1.7. LA MEMANTINA .....	14
1.8. LA MEMANTINA COME STABILIZZANTE DELL'UMORE: EVIDENZE CLINICHE.....	15
<b>2. SCOPO DELLA RICERCA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MEMANTINA E DEPRESSIONE .....</b>	<b>18</b>
3.1 MATERIALI E METODI.....	20
3.1 RISULTATI E DISCUSSIONE.....	21
<b>4. EFFETTO DELLA MEMANTINA SULLA SENSIBILIZZAZIONE DEI RECETTORI D<sub>2</sub> INDOTTA DAL TRATTAMENTO CRONICO CON IMIPRAMINA.....</b>	<b>26</b>
4.1 MATERIALI E METODI.....	26
4.2 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	28
<b>5. MEMANTINA E STRESS .....</b>	<b>32</b>
5.1 MATERIALI E METODI .....	33
5.2 RISULTATI E DISCUSSIONE.....	34

<b>6. MEMANTINA E CATATONIA.....</b>	<b>38</b>
6.1 MATERIALI E METODI .....	40
6.2 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	42
<b>7. EFFETTO DELLA MEMANTINA SULLE DISCINESIE TARDIVE INDOTTE DA ALOPERIDOLO .....</b>	<b>46</b>
7.1 MATERIALI E METODI .....	47
7.2 RISULTATI E DISCUSSIONE .....	48
<b>8. CONCLUSIONI.....</b>	<b>54</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>56</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 DISTURBI DELL'UMORE NEL DSM-5

Secondo la definizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* o DSM-5 (uno dei sistemi nosografici per i disturbi mentali più utilizzato da medici, psichiatri e psicologi di tutto il mondo, sia nella clinica che nella ricerca), il Disordine Mentale è una sindrome caratterizzata da disturbi clinicamente significativi nello stato, nella regolazione delle emozioni e nel comportamento di un individuo, che riflette una disfunzione dei processi psicologici e biologici, alle basi delle funzioni mentali.

Tra i disordini mentali, il DSM-5 include lo *Spettro Schizofrenico*, i *Disturbi Bipolari* e i *Disordini Depressivi*.

A differenza della scorsa edizione del DSM, dove i *Disturbi Bipolari* e i *Disordini Depressivi* erano inclusi in un'unica classe denominata *Disturbi dell'Umore*, nel DSM 5, i *Disturbi Bipolari* vengono ora collati tra il capitolo dello *Spettro schizofrenico* e quello dei disordini depressivi, per sottolineare il fatto che, in termini di sintomatologia, i disturbi bipolari risultano come una sorta di "ponte" tra queste 2 classi diagnostiche.

Per il DSM-5, lo *Spettro schizofrenico* include la *schizofrenia*, *altri disordini psicotici* e il *disordine schizotipico* (della personalità).

E' caratterizzato da 1 o più dei seguenti punti: delusione, allucinazioni, pensieri disorganizzati, comportamenti motori anormali (inclusa la catatonìa) e sintomi negativi.

I disturbi bipolari vengono divisi in:

Disturbo Bipolare di Tipo I (DBP I): rappresenta il classico disordine maniaco-depressivo già descritto nell'altra edizione. La maggior parte degli individui che corrispondono ai criteri di questa classe, presenta un alternarsi di episodi di depressione maggiore e ricorrenti episodi di mania.

Disturbo Bipolare di Tipo II (DBP II): caratterizzato da numerosi episodi ipomaniacali e periodi di depressione maggiore.

Inoltre, vengono descritti i *Disordini indotti da sostanze e da altre condizioni mediche* e *Unspecified disordine bipolare*.

I Disordini depressivi, invece, includono disregolazioni dell'umore, disordini depressivi maggiori (incluso l'episodio depressivo maggiore), disordini depressivi persistenti

(distimia), disordine disforico premenstruale, disordine depressivo indotto da sostanze e da altre condizioni mediche, unspecified disordine depressivo.

Sempre nel DSM-5 vengono descritti in dettaglio i criteri per determinare un episodio maniacale, ipomaniacale e depressivo maggiore.

L'episodio maniacale e l'ipomaniacale differiscono per la durata. Infatti sono definiti entrambi come periodi con umore alterato, persistentemente elevato o irritabile, con un aumento dell'energia che dura almeno 1 settimana e per la maggior parte del giorno (episodio maniacale), almeno 4 giorni e per la maggior parte del giorno (episodio ipomaniacale).

Devono soddisfare 3 o più dei seguenti sintomi: spropositata autostima e pensieri di grandiosità, diminuzione del sonno (3 ore), distraibilità, impulsività, coinvolgimento in particolari attività quali spese incontrollate, iperattività sessuale.

I sintomi dell'episodio maniacale, a differenza dell'ipomaniacale, possono essere talmente gravi da comportare disagi nella vita sociale e lavorativa e in alcuni casi anche l'ospedalizzazione.

Viene comunque specificato che l'episodio non deve essere attribuito all'effetto psicotropo di sostanze o altre condizioni mediche.

Per quanto riguarda l'episodio depressivo maggiore, che deve durare almeno 2 settimane e per la maggior parte del giorno, è caratterizzato da umore depresso, perdita di interesse per le attività quotidiane, aumento o diminuzione della fame, insonnia o ipersonnia, diminuzione dell'energia e pensieri di morte.

Anche questo, può comportare significativi disagi nel sociale, nel lavoro e in altre importanti funzioni della vita quotidiana.

Tra le varie classificazioni, vi sono casi con un particolare decorso definito "rapid cycling", i quali risultano particolarmente resistenti ai vari trattamenti.

Dunner e Fieve nel 1974 lo descrissero come caratterizzato, per almeno 12 mesi, da 4 cicli, dove per ciclo si intende un episodio depressivo maggiore seguito da uno di mania/ipomania e viceversa (Dunner e Fieve, 1974). Questo particolare decorso, presente sia nel BD I che nel BD II, viene descritto anche nel DSM 5.

In questi ultimi anni, si sono riscontrati anche casi, definiti cycling ultrarapidi, dove i cicli cambiano nel corso di settimane/giorni, o nei casi più gravi ( definiti cycling

ultradiani) anche all'interno delle 24 ore. Questo fenomeno viene riscontrato maggiormente nelle donne che negli uomini (Yldiz et al., 2004).

La stabilizzazione dei rapid cycling è spesso molto difficile; è necessario conoscere la vita del paziente, il loro temperamento e la personalità precedente alla malattia, i trattamenti usati in passato, gli eventi e i trattamenti associati all'inizio dello scatenamento della rapida ciclicità.

E' importante sottolineare che il decorso dei disturbi dell'umore è sostanzialmente cambiato in questi ultimi 40 anni.

Si incontrano infatti più casi di rapid cycling, di bipolarità e depressioni croniche rispetto a prima, senza dimenticare che il numero dei pazienti recidivi è in continuo aumento (Serra et al., 2012). Questo fenomeno è oggi chiamato "destabilizzazione dell'umore" (Ghaemi et al., 2008).

L'indagine del decorso della malattia maniaco-depressiva è un compito di per se difficile e cercare i possibili fattori che lo possono influenzare è estremamente difficile data la variabilità dei casi.

I cambiamenti e il generale aumento dei casi di bipolarismo rendono però oggi queste indagini necessarie.

Tra tutti i possibili fattori che influenzano sfavorevolmente il decorso dei disturbi, quelli che devono essere studiati con maggiore urgenza, sono i trattamenti stessi: in primo luogo perché certamente influenzano la malattia, secondo perché i trattamenti sono prescritti dai medici e quindi facilmente modificabili (Serra et al., 2012).

Molti ricercatori infatti, sostengono che l'uso degli antidepressivi dovrebbe essere riconsiderato, in quanto ad esso è stato associato il decorso rapid cycling. (Ghaemi et al., 2008). Per ciò dato che la maggior parte dei casi di rapid cycling viene indotta dagli antidepressivi, sarebbe necessario sospendere il trattamento con essi e proseguirlo con farmaci stabilizzanti dell'umore.

Nella maggior parte dei casi la fase depressiva durerà più a lungo, ma il successivo episodio di mania/ipomania sarà meno intenso. L'azione degli antimaniacali inoltre, sarà più efficace senza gli antidepressivi.

Gradualmente sia la fase eccitatoria che quella depressiva saranno attenuate e si raggiungerà una situazione di stabilità. Questa strategia terapeutica si basa sul fatto che

la cura della fase eccitatoria impedisce o attenua la seguente fase depressiva (Koukopoulos e Ghaemi, 2009).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DELL'UMORE**

Non è ancora completamente chiara la causa esatta del disturbo bipolare, ma molti autori sono convinti che si tratti di un disordine multifattoriale. Lo studio della genealogia di pazienti ha dimostrato che il BD è una malattia familiare e che c'è una predisposizione genetica, sebbene non sia stato identificato un gene specifico (Mick et al., 2008; 2009; Craddock et al., 2013). L'ultima ricerca convalida anche l'ipotesi che non ci sia un unico gene responsabile della malattia, ma piuttosto che molti geni agiscano insieme creando una predisposizione che interagisce con fattori ambientali, e anche con alcuni tipi di stress come abuso fisico, sessuale o emotivo, rottura di una relazione sentimentale, eventi che riguardano la perdita e la separazione da figure significative (Mick et al., 2009).

Un altro fattore di rischio descritto per i disturbi affettivi è il temperamento: si presume che profili specifici e tratti di temperamento possano predisporre al BD (Nilsson et al., 2012).

Studi epidemiologici hanno evidenziato che il BD si è esteso in tutte le culture, etnie, con aspetti e caratteristiche immutate. In generale il BD può colpire gli individui a qualsiasi età e la media è intorno ai 21 anni (Angst et al., 1998; Merikangas et al. 2011). Un grandissimo studio epidemiologico internazionale del 2011, su 61.392 adulti di 11 paesi, ha riportato importantissimi dati sulla prevalenza dei diversi spettri bipolari, comparati tra diverse etnie (Merikangas et al. 2011): una prevalenza dello 0,6% per il BDI, dello 0,4% per il BPII, mentre negli USA è stato rilevato il tasso del 4,4% e in India quello dello 0,1%. In un recente studio su adolescenti (Merikangas et al., 2012) è riportato che il tasso del BDII sia del 3-4%. Già dal 1990, la World Health Organization ha riconosciuto che il BD sia la sesta causa di invalidità tra gli individui con età compresa tra i 15 e i 44 anni (Woods, 2000).

Inoltre un'analisi di Shippee e colleghi (Shippee et al., 2011) ha riportato che chi presentava disturbi bipolari era più povero, solo e non sposato, rispetto ai depressi.

Presentavano, inoltre, un maggior tasso di disoccupazione, maggiori problemi nella vita sociale, nel lavoro e nella casa.

In particolare, i risultati hanno indicato i costi particolarmente elevati per il disturbo bipolare, rispetto alla depressione, dovuti soprattutto alla mancanza di lavoro (4.6 per il disturbo bipolare rispetto a 1.9 per la depressione, con differenze che variano in base al genere), limitazioni sociali (5.17 contro 2.85) e limitazioni cognitive (10,78 contro 3,97).

Il BD è un disturbo cronico che causa un significativo danno economico al paziente, alle famiglie e alla società. I pazienti bipolari necessitano di attenzione dal servizio sanitario e da specialisti della salute mentale. Inoltre il BD può avere ripercussioni nel lavoro e può essere causa di morte prematura per l'elevato rischio di suicidio (Schaffer et al., 2014; Costa et al., 2014).

Uno studio del 2013 ha esaminato l'onere economico e i costi associati al disturbo bipolare, confrontando i vari disturbi dell'umore e distinguendo anche tra DBI a DBII.

Si è stabilito che il BD viene a costare \$255,072, di cui il BDI costa \$160,671 e il BDII \$ 94,401 contro i 68.347 \$ per i pazienti unipolari, e per l'assistenza sanitaria \$26,353, \$17,580 e \$27, 237 rispettivamente. In totale \$ 160.671 / BP I /paziente, \$ 94.401 / BP II/paziente e 95.584 \$ / UP/paziente (Parker et al., 2013). In questo contesto bisogna anche ricordare costi non quantificabili quali la qualità di vita, il carico sulle famiglie e sulla società.

Molti autori inoltre, si sono concentrati sullo studio delle possibili differenze di genere in questo tipo di patologie.

Secondo Diflorio, il sesso è un fattore importante nel disturbo bipolare, sostenendo che la depressione è circa 2 volte più comune nelle donne rispetto agli uomini (Diflorio et al., 2010).

Alcuni sostengono inoltre, che nelle donne la rapida ciclicità è più comune, presentano più episodi depressivi che maniacali e sono più a rischio di ricadute dopo il parto (Leibenluft, 1996).

Anche Nivoli, in un articolo del 2011, descrive le differenze di genere nel corso e nell'esito dei disturbi bipolari, riportando che le femmine mostrano una predominanza



depressiva e un esordio della depressione maggiore rispetto agli uomini (Nivoli et al., 2011).

### **1.3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI DELL'UMORE**

I principali obiettivi del trattamento farmacologico sono quelli di ridurre la frequenza, la gravità e le conseguenze delle ricadute, favorendo un miglioramento del comportamento psicosociale della persona.

Tra i trattamenti antidepressivi, ricordiamo gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del Reuptake della Serotonina (SSRI), gli inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO) e nei casi più gravi la Terapia Elettroconvulsivante (TEC).

La TEC, infatti, risulta efficace in alcuni casi di depressione resistente ai trattamenti, (Youssef et al., 2014), nei casi in cui non è possibile trattare il paziente con una terapia farmacologica, come ad esempio in gravidanza (Pompili et al., 2014), o per prevenire il rischio di suicidio (Prudic et al., 1999).

Il litio (Goodwin, 2002) è il farmaco di prima scelta nel trattamento della mania e nella prevenzione delle ricadute maniaco-depressive del disordine bipolare (stabilizzante dell'umore).

In caso di grave mania, con una forte componente di agitazione psicomotoria e/o sintomi psicotici viene generalmente utilizzato in associazione con farmaci antipsicotici. Possono essere utilizzati in combinazione con il litio anche farmaci anticonvulsivanti come carbamazepina, acido valproico o lamotrigina ( Rapoport et al., 2009), quando questo non produce una risposta significativa, oppure in monoterapia quando il litio è controindicato (Serra et al., 2012).

L'efficacia di questi farmaci sia come antimaniacali, sia come stabilizzanti è comunque modesta, quindi i pazienti che non rispondono adeguatamente al litio (Koukopoulos et al., 1995; Tohen et al., 2005) costituiscono oggi il vero problema del trattamento a lungo termine dei disturbi dell'umore.

L'uso di antipsicotici come stabilizzanti dell'umore non è consigliabile sia a causa della loro dubbia efficacia (Culpepper e Ghaemi, 1990), sia per la loro limitata sicurezza e tollerabilità in un trattamento a lungo termine. Gli antipsicotici tradizionali provocano

effetti indesiderati di tipo psichico (come appiattimento emotivo, sedazione) e, se somministrati in terapie a lungo termine, provocano danni invalidanti e irreversibili a livello neurologico (discinesia tardiva, parkinsonismo) (Serra e Gessa, 1990a). Gli antipsicotici atipici, invece, non provocano danni neurologici (Gardner et al., 2005) ma hanno lo svantaggio di indurre quella che viene chiamata sindrome metabolica (Gardner et al., 2005), che costituisce un grave fattore di rischio cardiovascolare e, quindi, rischio di morte precoce [aggravato dal fatto che i pazienti DB di per sé hanno un aumentato rischio di disturbi cardiovascolari (Fiedorowicz et al., 2014)]. Infatti va sottolineato che la maggior parte degli antipsicotici, sia tradizionali che atipici, possono causare, anche se raramente, morte per arresto cardiaco improvviso (Weeke et al., 2014).

Un'ulteriore preoccupazione è stata rilevata da un recente allarme (FDA 2008) sulla possibilità che gli antiepilettici possano provocare un aumento del rischio di suicidio di circa il doppio rispetto al placebo. (Serra et al., 2011)

Attualmente, la stragrande maggioranza dei pazienti bipolari riceve una combinazione di 4 o 5 farmaci o anche di più, spesso con un beneficio clinico poco rilevante. Il problema della terapia e la profilassi di disturbi dell'umore in pazienti che non rispondono al litio, i cui numeri sono in continuo aumento, resta pertanto irrisolto.

Mentre le fasi acute degli episodi maniacali/ipomaniacali e depressivi della malattia sembrano facili da controllare, il problema permane per quanto riguarda il trattamento dei disturbi bipolari resistenti, tanto che sta diventando un vera emergenza psichiatrica in quanto provoca un aumento del rischio di suicidio. Purtroppo i trattamenti stabilizzanti dell'umore alternativi al litio, attualmente disponibili, non solo hanno una limitata efficacia, ma hanno un numero elevato e talvolta persistente di effetti collaterali, inoltre tendono ad interagire con altri farmaci (Kennedy et al., 2013). Da qui, la necessità di nuovi farmaci stabilizzanti l'umore più efficaci e sicuri.

#### **1.4. RUOLO DELLA DOPAMINA NEI DISTURBI DELL'UMORE e POSSIBILE COINVOLGIMENTO DEI RECETTORI NMDA**

La prima ipotesi basata sull'evidenza neurobiologica della depressione è stata proposta da Schildkraut nel 1965 (Schildkraut, 1965). Principalmente, sulla base del presunto meccanismo d'azione degli antidepressivi triciclici e inibitori MAO (blocco della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina o inibizione delle MAO, rispettivamente), ha suggerito che la depressione può essere associata ad una ridotta funzione della trasmissione della serotonina e della noradrenalina. Un ulteriore supporto a tale ipotesi è fornita dall'osservazione che la reserpina, che induce depressione negli esseri umani, provoca una deplezione dei neurotrasmettitori nei neuroni monoaminergici. Come conseguenza di questo, il ruolo della dopamina nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore è stato a lungo trascurato, anche se la reserpina impoverisce anche i neuroni dopaminergici. Nel 1975 Randrup ha suggerito che la mania potrebbe essere associata ad un aumento della trasmissione dopaminergica, mentre la depressione è dovuta ad una diminuzione della trasmissione di dopamina (Randrup et al., 1975). Nel 1979 Serra et al, per primi, hanno riportato che i farmaci antidepressivi non agiscono solo sulla serotonina e noradrenalina ma attivano anche la trasmissione dopaminergica (Serra et al., 1979). Nei ratti infatti il trattamento cronico con antidepressivi potenzia la trasmissione dopaminergica, si è pensato pertanto che questo effetto svolgesse un ruolo importante sia nell'azione terapeutica che nella capacità degli antidepressivi di indurre mania/ipomania. Da allora, negli ultimi tre decenni, diverse prove precliniche e cliniche hanno suggerito che la dopamina abbia un ruolo chiave nella fisiopatologia dei disturbi bipolari (Berk et al., 2007; Cousins e Butt, 2009; Diehl e Gershon, 1992).

E' importante ricordare che dati recenti di *immagin*, supportano la tesi che nei disturbi dell'umore siano coinvolte anomalie a livello della funzione dopaminergica, ma che queste anomalie potrebbero essere secondarie a un mal funzionamento dei recettori NMDA (Laruelle et al., 2005).

Le varie ipotesi sull'interazione glutammato-dopamina e i possibili meccanismi sono ancora contrastanti (Cepeda et al., 2012).

## 1.5. ANTIDEPRESSIVI SENSIBILIZZANO I RECETTORI D<sub>2</sub>

Una grande quantità di evidenze sperimentali suggeriscono che praticamente tutti i trattamenti antidepressivi (inclusi elettroconvulsiva shock e REM-privazione del sonno) potenziano la trasmissione dopaminergica sensibilizzando i recettori D<sub>2</sub> della dopamina nel sistema mesolimbico (D'Aquila et al, 2000a; Willner, 1997; Gershon et al, 2007; Collu et al, 1997; Serra et al, 1990b; 1990c; 1992; 2009; 2010).

Si è dimostrato che la sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotti dal trattamento cronico con imipramina osservata 24 ore dopo l'interruzione del trattamento, è seguito da un fenomeno opposto, cioè da una desensibilizzazione dei recettori della dopamina, che è associato con un comportamento simil-depressivo simile nel forced swimming test (D'Aquila et al, 2003; 2004) .

Sulla base di queste osservazioni si è ipotizzato che la sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotta da antidepressivi, sia coinvolta nel passaggio dalla depressione alla mania (Gessa et al, 1995; D'Aquila et al 1992a; 2001, 2006; Serra, 2010), mentre la desensibilizzazione di questi recettori potrebbe essere alla base della ricaduta depressiva che ne consegue (D'Aquila et al, 2003; 2004 Serra 2010).

Numerose evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono fortemente un ruolo chiave della disfunzione nella trasmissione dopaminergica, nei disturbi dell'umore bipolari (Cousins et al, 2009; Berk et al, 2007; Diehl et al, 1992; Dunlop et al, 2007; Bennabi et al, 2013; van Enkhuizen et al, 2013).

In linea con queste osservazioni è stato suggerito che l'aumento della trasmissione dopaminergica nel sistema mesolimbico causata dalla sensibilizzazione del recettore D<sub>2</sub> indotta da antidepressivi, può contribuire al loro effetto terapeutico, in particolare per sintomi come anedonia, perdita di motivazione, diminuzione della libido e ritardo psicomotorio (Serra et al, 1992; D'Aquila et al, 2000a.).

Inoltre, la sensibilizzazione dei recettori D<sub>2</sub> della dopamina a livello mesolimbico indotta dagli antidepressivi può essere responsabile, in 'soggetti vulnerabili' (disturbo bipolare, la presenza di precedenti stati misti, dell'età di esordio, un temperamento ciclotimico o ipertimico, fattori genetici), dello switch dalla depressione alla mania /

ipomania e quindi l'insorgenza del decorso "rapid-cycling" (Serra et al, 1992;. 2009; 2010;. D'Aquila et al, 2000b;. Gessa et al, 1995;. Collu et al, 1997; Koukopoulos, 1980). In linea con questa ipotesi, nel corso degli ultimi cinque decenni, un sempre più evidenze sperimentali dimostrano che i trattamenti antidepressivi possono indurre il passaggio dalla depressione alla mania / ipomania, non solo in pazienti bipolare, ma anche nei pazienti unipolari (Peet, 1994; Stoll et al., 1994). In una recente meta-analitica Tondo e colleghi (Tondo et al., 2010) hanno riportato un tasso di switching indotto dagli antidepressivi del 12,5%.

Come detto in precedenza, l'aumento della trasmissione dopaminergica da parte degli antidepressivi è dovuta allo sviluppo di una sensibilizzazione (aumento della sensibilità) dei recettori dopaminergici a livello mesolimbico (Serra et al., 1992).

E' dimostrato che il trattamento cronico con antidepressivi è in grado di indurre nell'animale da laboratorio, un comportamento simil-bipolare, cioè una mania seguita da depressione ( D'aquila et al., 2003; 2004).

E' stato osservato infatti, che la somministrazione cronica con antidepressivi provoca un graduale aumento della sensibilità dei recettori della dopamine, che raggiunge il suo apice alla terza settimana. All'interruzione del trattamento la supersensibilità del recettore si attenua gradualmente, fino ad invertirsi e a trasformarsi cioè in una ridotta sensibilità dopo circa un mese.

Allo stesso tempo, la sub-sensibilità del recettore dopaminergico si associa ad un comportamento simil-depressivo, misurato in un classico modello animale di depressione.

Poichè la prevenzione della mania/ipomania e quindi della sensibilizzazione del recettore dopaminergico è essenziale per evitare lo scatenarsi del decorso a cicli rapidi, si è studiato l'effetto dei più comuni stabilizzanti dell'umore attualmente in uso, sulla sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotta da antidepressivi: litio (D'Aquila et al., 2000b), carbamazepina (D'Aquila et al., 2001), valproato (D'Aquila et al., 2006) non riescono ad impedire il passaggio dalla depressione alla mania nell'uomo (Tondo et al., 2010) così come la sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotta da imipramina nei ratti [solo nel caso della carbamazepina, ma ciò può essere attribuito al suo effetto sul metabolismo dell'imipramina].

## **1.6. RUOLO DEI RECETTORI NMDA DEL GLUTAMMATO NEI FENOMENI DI SENSIBILIZZAZIONE DOPAMINERGICA**

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale ed è implicato in numerosi processi fisiologici.

L'aumento del rilascio del glutammato e l'eccessiva stimolazione dei suoi recettori, si pensa giochi un ruolo fondamentale in diverse malattie neurologiche. Dati sperimentali, infatti suggeriscono che l'inibizione del rilascio di glutammato possa dare effetti positivi in diversi modelli di malattia (Block et al., 2001).

Il recettore NMDA del glutammato, in particolare, è coinvolto in diverse forme di plasticità neuronale e comportamentale, come sviluppo neuronale, potenziamento a lungo termine, nell'apprendimento e nella memoria (McDonald e Johnston, 1990).

Pertanto, sono stati condotti studi, per investigare sull'effetto del blocco del recettore NMDA, da un lato su modelli di depressione (vedi dopo), dall'altro nello sviluppo di cambiamenti adattativi indotti dagli antidepressivi, compresa la sensibilizzazione comportamentale dei recettori dopaminergici a livello del sistema mesolimbico.

Da questi studi è emerso che la Dizolcipina (MK-801), antagonista non competitivo dei recettori NMDA, è riuscita a prevenire lo sviluppo della sensibilizzazione indotta dal trattamento cronico con imipramina (D'Aquila et al., 1992b; De Montis et al., 1993) e dalla TEC (D'Aquila et al., 1997b).

Queste osservazioni hanno suggerito che nei cambiamenti sul sistema mesolimbico, indotto dagli antidepressivi, è coinvolta la stimolazione del recettore NMDA.

E' ormai noto che, il recettore del glutammato gioca un ruolo fondamentale in numerosi fenomeni di sensibilizzazione. La sua stimolazione è, infatti, necessaria per la sensibilizzazione di anfetamine (Wolf et al, 1994;.. Ohmori et al, 1994; Vezina et al, 2000;. Battisti et al, 2000;. Pacchioni et al, 2002;. Groning . et al, 2004), il metilfenidato (Gaytan et al, 2000), la cocaina (Li et al, 2000;.. Heusner et al, 2005;. Rompre et al, 2006;.. Kim et al, 1996), apomorfina (Voikar et al, 1999;. Acerbo et al 2004) e di altre mimetici della dopamina (Kalivas et al, 1995;... Rockhold et al, 1998), la nicotina (Kelsey et al, 2002), la morfina (Jeziorski et al,.. 1994; Trujillo et al, 2002) ed etanolo (Broadbent et al, 1999;.. Camarini et al, 2000;. Kotlinska et al, 2006), così come diversi

tipi di stress come, per esempio, “*restraint stress*” (Pacchioni et al., 2002) e “*social defeat stress*” (Yap et al., 2005)

## 1.7. LA MEMANTINA

La memantina è un antagonista non competitivo del recettore NMDA, ma a differenza di altri bloccanti, come la ketamina, fenciclidina e MK-80, ha una bassa affinità e la sua azione è voltaggio dipendente (Gilling et al., 2009; Johnson et al., 2006; Rammes et al., 2008). E' stato inoltre recentemente dimostrato che questo composto non interferisce con le normali funzioni fisiologiche deputate alla memoria all'apprendimento (Monaghan, 2009), in quanto esercita un blocco selettivo sul recettore extrasinaptico, preservando la normale funzione sinaptica. Questo spiega l'assenza di effetti psichedelici e psicotomimetici (Serra et al., 2013a). La memantina ridurrebbe gli effetti deleteri di livelli patologicamente elevati di glutammato negli spazi extracellulari del cervello. Questo spiegherebbe l'apparente contraddizione insita nel suo meccanismo d'azione: mentre infatti nei soggetti sani l'antagonismo del recettore per l'NMDA inibisce sia l'apprendimento che la memoria, nei pazienti affetti da demenza il farmaco contrasta l'eccessiva stimolazione dei recettori del glutammato limitandone gli effetti eccitotossici e rallentandone la progressione della malattia (Emre et al., 2008).

Il farmaco è stato introdotto sul mercato, in Germania, come Akatinol Memantina dal 1982 per il trattamento del parkinsonismo, spasticità cerebrale e periferica e sindrome cerebrale organica, prima della sua approvazione nel 2002 e nel 2004 da EMEA e FDA per il trattamento della malattia di Alzheimer, anche se la sua efficacia nella qualità di vita del paziente è moderata (Kaduszkiewicz e Hoffmann, 2008; Farlow et al., 2008). Vari studi di pre-marketing and post-marketing hanno dimostrato l'eccellente profilo di sicurezza e di tollerabilità del farmaco (Jones, 2010; Zidanys e Tampi, 2008).

Il farmaco è stato anche utilizzato off-label in diversi disturbi neurologici e psichiatrici, tra cui la depressione, con risultati contraddittori e inconcludenti (Serra et al., 2013a).

Gli effetti collaterali sono generalmente lievi o moderati, e sono comunemente rappresentati da vertigini, stitichezza, mal di testa, ipertensione e sonnolenza.

Le avvertenze e le precauzioni sono poche, si raccomanda cautela nei pazienti epilettici o con storie di convulsione o fattori predisponenti l'epilessia; è raccomandata inoltre, una supervisione nei pazienti che hanno avuto infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia o ipertensione non controllata. Tuttavia, a causa della mancanza di studi clinici in questo settore dovrebbe essere evitata la somministrazione del farmaco nei pazienti con insufficienza epatica grave.

La memantina non dovrebbe essere somministrata in associazione ad altri composti che agiscono sui recettori del NMDA come amantidina, ketamina e destromorfano a causa del rischio di sintomi psicotici. Potrebbe potenziare gli effetti dei farmaci anti-parkinson, come la levodopa, agonisti della dopamina e composti anticolinergici, riduce invece gli effetti dei barbiturici, dei neurolettici e di alcuni agenti antispasmodici come il baclofen e dantrolene (Serra et al., 2013a).

## **1.8. LA MEMANTINA COME STABILIZZANTE DELL'UMORE: EVIDENZE CLINICHE**

In base a tutte queste osservazioni è stato proposto, brevettato nel 2009 e approvato nel 2012, l'uso della memantina come stabilizzante dell'umore nei pazienti resistenti ai trattamenti convenzionali.(Serra, 2009; 2010; Serra et al., 2013a).

Sempre più evidenze mostrano che la memantina potrebbe essere efficace nel prevenire le recidive delle varie fasi del disturbo bipolare e nel ridurre i sintomi maniacali associati a severe condizioni neurologiche e psichiatriche (Zidanys e Tampi, 2008; Sani et al., 2012; Serra in press). In uno studio di 3 settimane su 33 pazienti maniacali (Keck et al., 2009) è riportato che la memantina in monoterapia mostra evidenti effetti antimaniacali in dosi giornaliere ben tollerate (20-50 mg). Sono state osservate inoltre, importanti evidenze della sua azione di stabilizzante dell'umore in 40 pazienti BD, in uno studio a 6 e 12 mesi. La memantina è stata aggiunta alla terapia con altri stabilizzanti che non risultavano efficaci (Koukopoulos et al., 2010; 2012). La memantina in monoterapia, ha mostrato inoltre effetti terapeutici in pazienti BD, anche dopo la sospensione del litio (Serra et al., 2013; 2014a; 2014b; De Chiara et al., 2014). In un altro trial controllato, dopo 4 settimane di trattamento, la memantina mostra un maggiore effetto rispetto al placebo, in associazione con la lamotrigina, in pazienti con



depressione acuta. Questo effetto, non risulta più significativo dopo 8 settimane (Anand et al., 2012). Un recente trial di 12 settimane, condotto su pazienti con BD II, evidenzia come piccole dosi di memantina in aggiunta al valproato (5 mg/day; n=62) non mostrino differenze significative rispetto al placebo (Lee et al., 2013).

Infine, sono stati pubblicati i risultati di uno studio naturalistico di 3 anni, effettuato nel centro Lucio Bini di Roma, in cui la memantina è stata somministrata a 30 pazienti bipolari resistenti ai trattamenti (Serra et al., in press). In questo studio retrospettivo, la memantina ha mostrato sostanziali benefici a lungo termine, sia per gli episodi depressivi sia per quelli maniacali/ipomaniacali, in pazienti che non rispondevano in maniera soddisfacente ai trattamenti standard per almeno 3 anni.

La memantina (20-30mg/ die), è stata somministrata in aggiunta agli altri trattamenti nei consecutivi 3 anni, nei quali i pazienti sono migliorati progressivamente.

La memantina ha portato una diminuzione statisticamente significativa:

- della durata della malattia (malattia totale, episodi maniacali e depressivi) con una media di -74,2%,
- della gravità dei sintomi (CGI-BP; -63,1%)
- la durata di nuovi episodi (-56,3%)
- della frequenza di ricomparsa degli episodi (episodi/anno; -55,8%)

Questi risultati indicano un notevole miglioramento della durata e della gravità di entrambe le fasi del disturbo, con un miglioramento maggiore della depressione rispetto alla mania, e una riduzione della gravità della mania (ipomania).

I soggetti con cicli rapidi ( $\geq 4$  episodi/anno) sono risultati particolarmente migliorati.

In un altro studio su pazienti bipolari eutimici, la memantina ha migliorato diversi domini cognitivi e ha anche dimostrato di aumentare la vitalità ipocampale (Iosifescu, 2013).

## 2. SCOPO DELLA RICERCA

In questo lavoro, ho voluto tracciare un profilo farmacologico più completo e dettagliato della memantina valutando il suo effetto su diversi modelli animali di disturbo dell'umore.

Prima di tutto l'ho confrontata con l'imipramina (antidepressivo triciclico) sull'attività motoria indotta dall'agonista dopaminergico quinpirolo, in modo da valutare l'effetto della memantina come antidepressivo.

Successivamente ho voluto dimostrare l'efficacia della memantina come antimaniacale e stabilizzante dell'umore su un modello animale di disturbo bipolare (trattamento cronico con antidepressivo e successiva sospensione) per confermare il suo effetto con quanto descritto in clinica.

Ho inoltre valutato il suo effetto sullo stress (che può causare o aggravare diversi disturbi psichiatrici) e sulla catatonìa (sintomo presente nel 10% dei pazienti psicotici).

In conclusione, per completare il suo quadro di antimaniacale e stabilizzante dell'umore, ho valutato se la memantina riesca a prevenire le discinesie tardive indotte dagli antipsicotici (utilizzati nei casi di mania grave, con agitazione psicomotoria e psicosi).

Inoltre ho verificato se, in alcuni di questi modelli, fossero presenti possibili differenze di genere e se la memantina agisca in entrambi i sessi allo stesso modo.

Questo studio è stato condotto nel rispetto della legge italiana, che autorizza gli esperimenti su animali da laboratorio solo dopo la presentazione di un progetto di ricerca alle autorità competenti e nel rispetto della "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" 8th Edition (National Research Council, 2011).

### 3. MEMANTINA E DEPRESSIONE

Il Disturbo depressivo maggiore (MDD) è la principale causa di disabilità in tutto il mondo tra le persone di età compresa fra 15-44 anni, e si prevede essere la seconda causa di malattia globale dopo i disturbi cardiovascolari entro il 2020 (Michaud et al., 2001; The World Health Report 2001).

Il disturbo depressivo maggiore è comunemente trattato con antidepressivi che aumentano i livelli di serotonina, noradrenalina e dopamina. Tuttavia, nonostante l'evoluzione farmacologica di farmaci sempre più specifici ai sottotipi recettoriali delle monoammine, l'efficacia antidepressiva è ostacolata dalla sospensione del trattamento a causa degli effetti collaterali, la ritardata comparsa d'azione e la mancanza di risposta nel 30- 40% dei pazienti (Delgado et al., 2000; Feighner et al., 1999; Joffe et al., 1996). Diverse evidenze sperimentali attribuiscono un importante ruolo al sistema glutamatergico nei disturbi depressivi. Nei primi anni 80, infatti, sono comparsi studi che suggerivano che il metabolismo del glutammato fosse alterato nei pazienti depressi (Kim et al., 1982a; Altamura et al., 1993).

Studi in vivo descrissero correlazioni tra gli antidepressivi e i recettori NMDA come ad esempio la loro capacità di legarsi a questi recettori (Sills et al., 1989), inibire il legame tra ligando e recettore NMDA (Reynolds et al., 1988), modulare il rilascio e / o la ricaptazione di glutammato (Kim et al., 1992b; Prikhozhan et al., 1990; Bouron et al., 1999; Golembiowska et al., 1999).

In questi ultimi anni per ciò, gli antagonisti del recettore NMDA del glutammato, sono stati oggetto di studio come potenziali farmaci antidepressivi, con risultati contrastanti tra pre-clinica e clinica.

Al contrario, un recente studio, ha rilevato che la Ketamina, ma non la memantina possedesse effetti interpretabili come antidepressivi sia su modelli animali, sia in clinica (Gideons et al., 2014).

Infatti la Ketamina, nonostante mostri una rapida risposta antidepressiva in pazienti resistenti ai trattamenti (Zarate et al., 2006a; Barman et al., 2000; Price et al., 2009), ha un uso limitato dovuto ai suoi importanti effetti collaterali.

Nonostante la memantina, agisca come la Ketamina (antagonisti non competitivi del recettore NMDA), i dati clinici mostrano che non possiede gli stessi effetti antidepressivi, per motivi ancora non chiari. Si pensa che questa diversa risposta sia dovuta alla loro azione sul recettore in risposta a diverse condizioni fisiologiche (Gideons et al., 2014).

Al contrario, in modelli animali di depressione (Forced swimming test o FST) si può osservare un effetto antidepressivo-simile degli antagonisti NMDA (Memantina, Amantadina e Ketamina), in quanto riducono il tempo di immobilità (Skuzza et al., 2006; Rogóz et al., 2002; Moryl et al., 1993).

E' importante ricordare che un farmaco che riduce il tempo di immobilità nel FST dopo trattamento acuto, ma non dopo trattamento cronico deve essere considerato un "falso positivo", vale a dire il loro effetto non è predittivo di un'attività antidepressiva (Borsini et al. 1988).

Inoltre, si è dimostrato che l'azione della memantina osservata nel FST è da attribuire ad una aspecifica stimolazione dell'attività motoria, non predittiva di attività antidepressiva (come per altri psicostimolanti che stimolano l'attività motoria ma non sono antidepressivi).

Sulla base di queste osservazioni, ho voluto ricercare un'ulteriore conferma di ciò, valutando l'attività motoria della memantina indotta da quinpirolo (agonista dopaminergico D<sub>2</sub>) rispetto a un tradizionale antidepressivo come l'imipramina, dopo trattamento cronico.

Gli agonisti dei recettori D<sub>2</sub>, quali apomorfina e quinpirolo, mostrano un effetto bifasico: a dosi relativamente elevate producono un aumento dell'attività locomotoria e causano stereotipie, mentre a dosi più piccole riducono l'attività locomotoria e causano sedazione (la risposta motoria agli agonisti del recettore della dopamina è mediata dalla stimolazione dei recettori della dopamina nel nucleo accumbens, che è parte del sistema dopaminergico mesolimbico). Il trattamento cronico con antidepressivi aumenta gli effetti stimolanti indotti da alte dosi di apomorfina e quinpirolo, e impedisce l'ipomotilità e l'inibizione della sintesi della dopamina dovuta a basse dosi di agonisti dopaminergici (Serra et al., 1979).

Ciò è dovuto al fatto che il trattamento cronico con antidepressivi potenzia la trasmissione dopaminergica inducendo probabilmente una subsensitivity degli autorecettori dopamina (Serra et al., 1990; D'aquila et al., 2000).

Studi clinici nei successivi 20 anni, hanno confermato che quasi tutti i farmaci antidepressivi, TEC e sleep-deprivation, aumentano l'effetto stimolante degli agonisti dopaminergici ( Collu et al., 1997 ; D'Aquila et al., 1992a; 1997a; Maj et al, 1989 ; . Serra et al, 1979 , Serra et al, 1981a; 1990b; 1990c; Spyraiki e Fibiger 1981).

### **3.1 MATERIALI e METODI**

#### **SOGGETTI**

Sono stati utilizzati 60 ratti maschi del ceppo Wistar (Harlan, Italia), del peso medio di 250-300 g. Gli animali sono stati stabulati due per gabbia, in condizioni ambientali controllate (temperatura 22°C-24°C; umidità 50-60 %), con libero accesso a cibo e acqua, con un ciclo di luce e buio di 12 ore (illuminazione dalle ore 8:00 alle ore 20:00).

#### **TRATTAMENTI**

Gli animali sono stati divisi in 3 gruppi di 20 soggetti ciascuno e trattati con veicolo (acqua distillata), Memantine HCl (Ebixa soluzione. Lundbeck Italia s.p.a) alla dose di 10 mg/Kg e Imipramina HCl (Sigma, Haldrich) alla dose di 20mg/kg per tre settimane, per via intraperitoneale. A 24h dalla fine del trattamento è stato somministrato Quinpirolo e testata l'attività motoria. Quinpirolo è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,15mg/Kg.

#### **ATTIVITA' MOTORIA**

L'attività motoria è stata misurata con un apparato (Imetronic, Pessac, France) formato da uno scaffale costituito da 8 scompartimenti (h 40 cm; w 45cm; d 50cm) in ciascuno dei quali è stata posta una gabbia di plastica trasparente (h 19 cm).

L'attività motoria viene rilevata da un sistema di fotocellule a raggi infrarossi, che dividono l'area della gabbia in due settori: Anteriore e posteriore. L'interruzione dei raggi di due fotocellule appartenenti a due settori diversi, viene registrato come un

movimento lungo (Long movement); l'interruzione dei raggi di due fotocellule appartenenti ad uno stesso settore, viene registrato come movimento breve (Short movement). Una "barriera" di raggi infrarossi posta all'altezza di 15 cm rileva l'attività di sollevamento del ratto (Rearing). L'apparato è connesso ad un computer tramite un'interfaccia elettronica. Dopo 1h di adattamento all'apparato, gli animali sono stati divisi in 2 gruppi e trattati con veicolo (n=30) e quinpirolo (n=30). La misurazione dell'attività motoria è stata eseguita con un test della durata di 45 minuti in rilevazioni da 5 minuti. L'esperimento è stato eseguito tra le ore 9:00 e le ore 13:30.

### **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con l'ANOVA (analisi della varianza) seguita da F-Test per i contrasti.

I dati dell'adattamento e del test sono stati analizzati separatamente.

Adattamento: l'analisi coinvolge un fattore tra-gruppi: *trattamento* (su 3 livelli corrispondenti a Veicolo, Memantina e Imipramina) e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 12 livelli, corrispondenti alle rilevazioni da 5 minuti).

Test: : l'analisi coinvolge due fattori tra-gruppi: *trattamento* (su 3 livelli corrispondenti a Veicolo, Memantina e Imipramina) e *quinpirolo* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e quinpirolo) e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 9 livelli, corrispondenti alle rilevazioni da 5 minuti).

## **3.1 RISULTATI e DISCUSSIONE**

### **• ADATTAMENTO**

LONG MOVEMENTS: L'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [ $F(2,51)=16.78$ ;  $P=0,000003$ ], un significativo effetto di tempo [ $F(11,561)=74.34$ ;  $P<10^{-6}$ ], con un'interazione significativa tra i due fattori [ $F(22,561)=1.74$ ;  $P=0,019$ ].

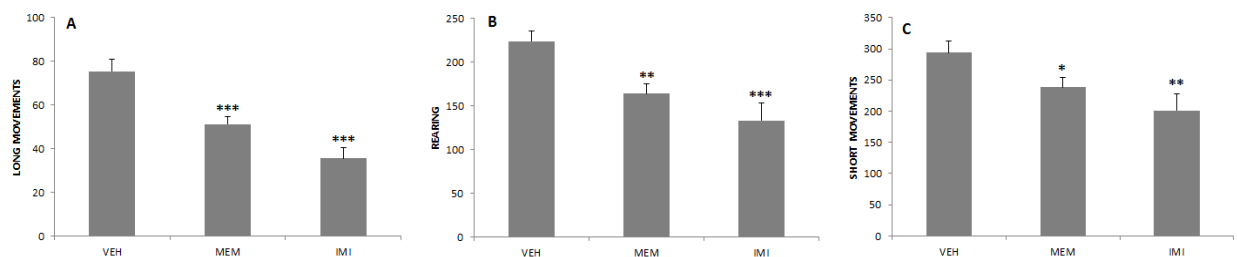
Sia il gruppo trattato con memantina [F(1,51)=12.21; P=0,0009] sia quello con imipramina [F(1,51)=31.71; P=0,000001] mostrano una ridotta attività nei long movements rispetto al veicolo (Fig.1A).

REARING: anche per questo parametro è presente un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [F(2,51)=10.9; P=0,0001] e un significativo effetto di tempo [F(11,561)=53.71; P>10<sup>-6</sup>].

Il numero dei rearing viene diminuito (Fig.1 B) sia dalla memantina [F(1,51)=10.58; P=0,0020] sia dall'imipramina [F(1,51)=19.90; P=0,000045].

SHORT MOVEMENTS: L'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [F(2,51)=5.33; P=0,0078] e un significativo effetto di tempo [F(11,561)=59.28; P>10<sup>-6</sup>].

Questo parametro diminuisce sia per effetto della memantina [F(1,51)=11.57; P=0,0013] sia per l'imipramina [F(1,51)=10.13; P=0,0024] (Fig.1 C).



**Fig.1: Effetto dei trattamenti nell'ora di adattamento: long movements (A), rearing (B) e short movements (C).** I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 20 soggetti. VEH (veicolo), MEM (memantina), IMI (imipramina). \*P<0,05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 effetto di memantina e imipramina rispetto al veicolo (ANOVA seguita da Newman-Keuls-test).

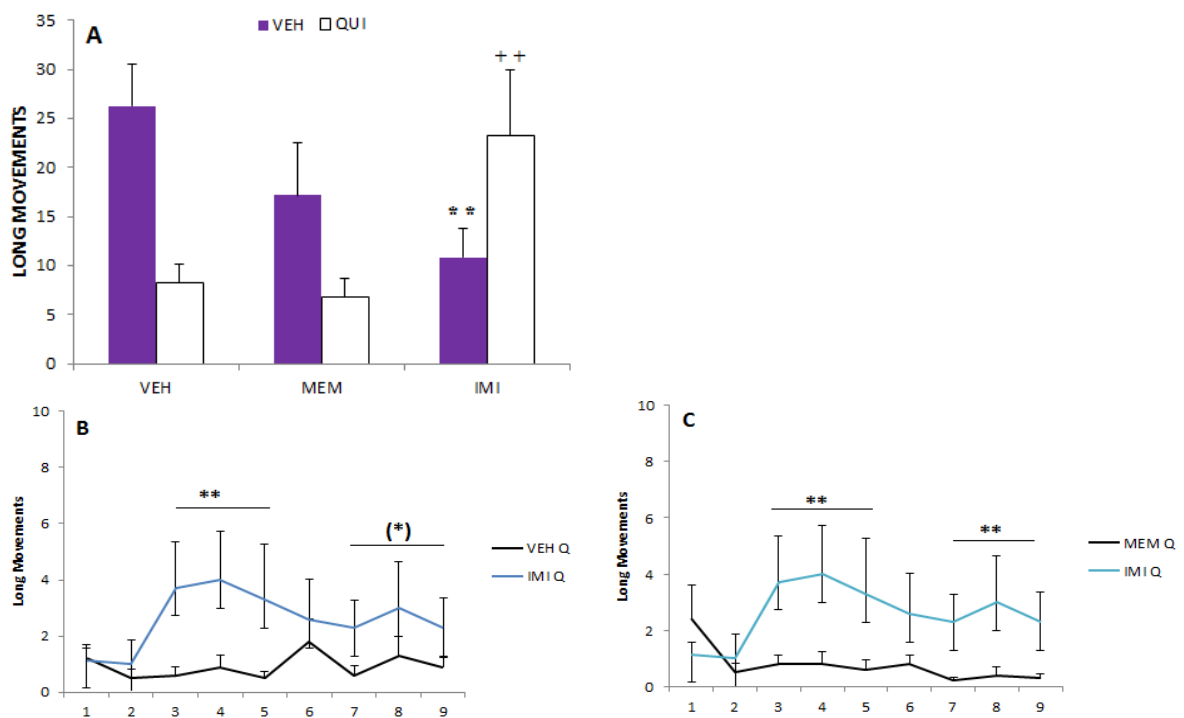
#### • TEST

LONG MOVEMENTS: l'analisi statistica mostra un effetto statisticamente significativo del fattore tempo [F(8,384)=4.47; P=0,000033], con un'interazione significativa tra il fattore trattamento e il fattore quinpirolo [F(2,48)=6.85; P=0,0023] e tra il fattore quinpirolo e il fattore tempo [F(8,384)=4.67; P=0,000018].

L'imipramina riduce l'attività motoria rispetto al veicolo [F(1,48)=6.79; P=0,012]. Al contrario il quinpirolo, aumenta i long movements degli animali trattati con imipramina

(Fig. 2A), mentre li riduce nel gruppo trattato con veicolo [F(1,48)=6.39; P=0,014] (Fig. 2Ae 2B) e nel gruppo trattato con memantina [F(1,48)=7.74; P=0,0076] (Fig.2A e 2C). REARING: l'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore quinpirolo [F(1,48)=13.83; P=0,00053] e del fattore tempo [F(8,384)=9.10; P>10-6], con un'interazione statisticamente significativa tra il fattore trattamento e quinpirolo [F(2,48)=4.70; P=0,013], tra trattamento e tempo [F(16,384)=2.36; P=0,002] e tra fattore quinpirolo e fattore tempo [F(8,384)=3.91; P=0,00018].

Come per i long movements, l'imipramina riduce il numero di rearing rispetto al veicolo [F(1,48)=5.25; P=0,026], mentre il quinpirolo li aumenta [F(1,48)=3.80; P=0,057] (Fig.3A).

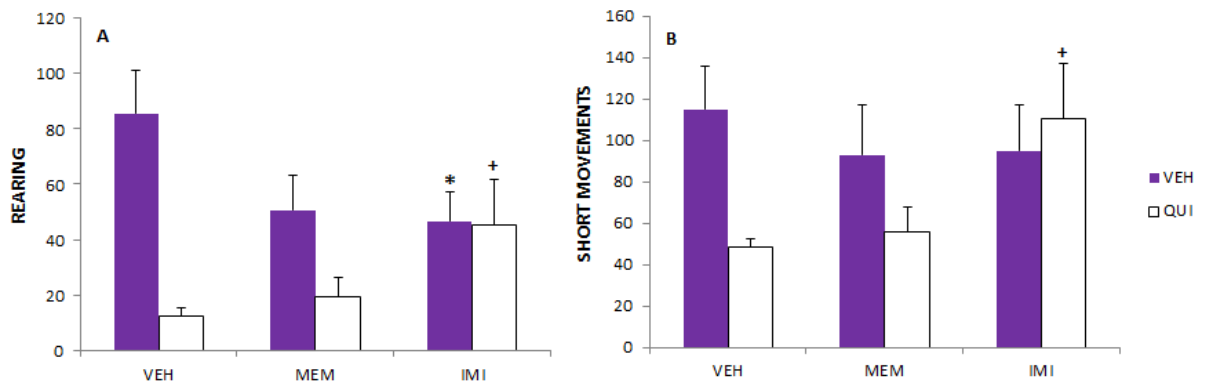


**Fig. 2: Effetto dei trattamenti sui long movements dopo il quinpirolo challenge.** I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. Valori totali (A)  $**P<0.01$ , effetto di imipramina rispetto al veicolo,  $++P<0.01$ , effetto di imipramina-quinpirolo rispetto a memantina-quinpirolo (ANOVA seguita da F-test per i contrasti). Corso temporale del gruppo trattato con veicolo-quinpirolo rispetto al gruppo trattato con imipramina-quinpirolo (B), e gruppo trattato con memantina-quinpirolo rispetto a quello trattato con imipramina-quinpirolo (C).  $**P<0.01$ ; (ANOVA seguita da F-test per i contrasti; le linee continue rappresentano tempi consecutivi).



SHORT MOVEMENTS: è presente un effetto statisticamente significativo del fattore tempo [F(8,384)=5.99; P>10<sup>-6</sup>] con un'interazione significativa tra il fattore quinpirolo e il fattore tempo [F(8,384)=4.36; P=0,000047].

Gli short movements del gruppo trattato con imipramina, aumentano con il quinpirolo [F(1,48)=4.83; P=0,03] (Fig.3B).



**Fig.3: Effetto dei trattamenti sul rearing (A) e sugli short movements (B) dopo il *quinpirolo challenge*.** I valori rappresentano la media ±SEM di 10 soggetti.

VEH (controllo quinpirolo) QUI (quinpirolo). Valori totali (A) \*P<0.05, effetto di imipramina rispetto al veicolo, +P<0.05, effetto di imipramina-quinpirolo rispetto a veicolo-quinpirolo (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).

I risultati dimostrano che la memantina, al contrario dell'imipramina, non potenzia l'attività motoria indotta dal quinpirolo e quindi al contrario degli antidepressivi non induce una supersensibilizzazione dei recettori della dopamina. La nostra osservazione è in contrasto con l'ipotesi di un effetto antidepressivo della memantina, formulato in modelli animali di forced swimming test (modello animale di depressione), poiché tale sensibilizzazione è caratteristica di tutti i trattamenti antidepressivi, inclusi TEC (D'Aquila et al., 1997) e sleep-deprivation (Serra et al., 1991). Sono invece coerenti con le diverse osservazioni cliniche che hanno dimostrato l'inefficacia della memantina nel disturbo depressivo.

Infatti, la memantina è stata valutata in diversi studi clinici controllati ma, in alcuni casi non ha avuto risposta antidepressiva diversa dal placebo ( Lenze et al., 2012; Zarate et al., 2006b ). Inoltre, in uno studio open- label i pazienti trattati con memantina, hanno avuto miglioramenti nei loro sintomi depressivi, già dopo la prima settimana di trattamento, ma questo studio non conteneva un gruppo placebo di controllo ( Ferguson et al., 2007 ).

#### **4. EFFETTO DELLA MEMANTINA SULLA SENSIBILIZZAZIONE DEI RECETTORI D<sub>2</sub> INDOTTA DAL TRATTAMENTO CRONICO CON IMIPRAMINA**

La sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotta dagli antidepressivi è considerato un utile modello animale di mania (McKinney et al., 1969).

Assomiglia nell'eziologia, nella biochimica, nella sintomatologia e nel trattamento.

E' associato ad un aumento della trasmissione dopaminergica e un aumento dell'attività del PKC (Szabo et al., 2009).

Nel modello, la mania è indotta dallo stesso trattamento che può indurre mania nell'uomo. Il comportamento negli animali, ha mostrato un aumento dell'attività sessuale e dell'aggressività (Serra et al., 1981; 1984 ). Inoltre è sensibile ai trattamenti che hanno un effetto antimaniacale nell'uomo. All'interruzione del trattamento cronico con l'antidepressivo, si osserva nell'animale un comportamento simil-depressivo (Tondo et al., 1981), valutato con il classico modello del Forced swimming test.

Quindi, il trattamento cronico con imipramina induce una sindrome comportamentale che riproduce un ciclo mania-depressione (mania seguita da depressione) e può essere considerato come un utile modello animale di disturbo bipolare.

In base a queste considerazioni e al fatto che i recettori NMDA del glutammato sono coinvolti nel meccanismo della sensibilizzazione indotta dagli antidepressivi, ho voluto valutare l'efficacia della memantina nel modello animale che riproduce un ciclo di mania-depressione.

#### **4.1 MATERIALI e METODI**

##### **SOGGETTI**

Sono stati utilizzati 40 ratti maschi del ceppo Sprague-Dawley (Harlan, Italia), del peso medio di 250-300 g. Gli animali sono stati stabulati due per gabbia, in condizioni ambientali controllate (temperatura 22°C-24°C; umidità 50-60 %), con libero accesso a cibo e acqua, con un ciclo di luce e buio di 12 ore (illuminazione dalle ore 8:00 alle ore 20:00).

## **TRATTAMENTI**

Gli animali sono stati divisi in 4 gruppi (n=10) e trattati per via intraperitoneale con veicolo (acqua distillata), Memantina HCl 10 mg/Kg (Ebixa soluzione. Lundbeck Italia s.p.a), Imipramina HCl 20mg/Kg (Sigma, Haldrich) e Memantina-Imipramina, sempre alle stesse dosi, per 3 settimane. A 24 h e 21 giorni dalla fine del trattamento, è stata valutata la risposta motoria al quinpirolo (agonista dei recettori D<sub>2</sub>), e successivamente il comportamento nel Forced Swimming test.

## **ATTIVITA' MOTORIA**

L'attività motoria è stata misurata con un apparato (Imetronic, Pessac, France), già descritto in precedenza. I parametri misurati sono stati il numero dei Rearing e i Long movements. Dopo 2h di adattamento all'apparato, gli animali sono stati trattati con quinpirolo (0,15 mg/Kg s.c.). La misurazione dell'attività motoria è stata eseguita con un test della durata di 30 minuti in rilevazioni da 5 minuti.

## **FORCED SWIMMING TEST**

Il forced swimming test (FST), originariamente proposto come “behavioural despair test” (Porsolt et al.1977), è il modello animale più utilizzato per lo screening dei farmaci antidepressivi, e consiste nell’immergere i ratti (o topi) in un cilindro pieno d’acqua dal quale è impossibile scappare.

I cilindri in plexiglass (40cm di altezza e 18 cm di diametro) sono separati gli uni dagli altri da degli schermi bianchi, contenenti 15-16 cm di acqua, alla temperatura di 25° per 15 minuti nel pre- test e 5 minuti nel test.

Gli esperimenti sono stati condotti in una stanza acusticamente isolata e i ratti filmati da una videocamera. I risultati sono stati successivamente valutati da un operatore.

Nel corso sia del pre-test che del test è stato rilevato il comportamento del ratto ogni 5 secondi, per un totale di 180 rilevazioni nel pre test e 60 nel test.

E’ possibile rilevare 4 tipi di comportamento:

Swimming: consiste nel movimento degli arti anteriori e posteriori senza che le zampe superino la superficie dell’acqua.

Climbing: l'animale tenta di arrampicarsi sulle pareti del cilindro con le zampe anteriori.

Immobility: quando il ratto compie esclusivamente i movimenti necessari per rimanere a galla.

Diving: si ha l'immersione totale del ratto.

## **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con l'ANOVA (analisi della varianza). I dati del Forced Swimming test e della misurazione dell'attività motoria sono stati analizzati separatamente.

L'analisi dei dati del FST, coinvolge 2 fattori tra-gruppi: *imipramina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Imipramina) e *memantina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina). I dati relativi al diving non sono stati sottoposti ad analisi statistica data la rarità di questo comportamento.

L'analisi dei dati relativi all'attività motoria coinvolge 2 fattori tra-gruppi: *imipramina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Imipramina) e *memantina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina) e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 6 livelli corrispondenti alle rilevazioni da 5 minuti).

Quando emerge una interazione significativa tra i due fattori il confronto viene eseguito con l'F-test per i contrasti. Le analisi sono state effettuate con STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.).

## **4.2 RISULTATI e DISCUSSIONE**

Come noto, il trattamento cronico con imipramina potenzia l'attività motoria indotta dal quinpirolo 24h dopo la sospensione del trattamento cronico, come mostrano i valori dei long movements [ $F(1,29)=9.27$ ,  $p=0,0049$ ] (Fig.4A) e del numero di rearing [ $F(1,29)=17.76$ ,  $p=0,0002$ ] (Fig.4B). La memantina influenza l'effetto del quinpirolo, ma ne previene l'aumento indotto da imipramina sia nei long movements [ $F(1,29)=5.40$ ,  $p=0,027$ ] sia nei rearing [ $F(1,29)=9.94$ ,  $p=0,0037$ ].

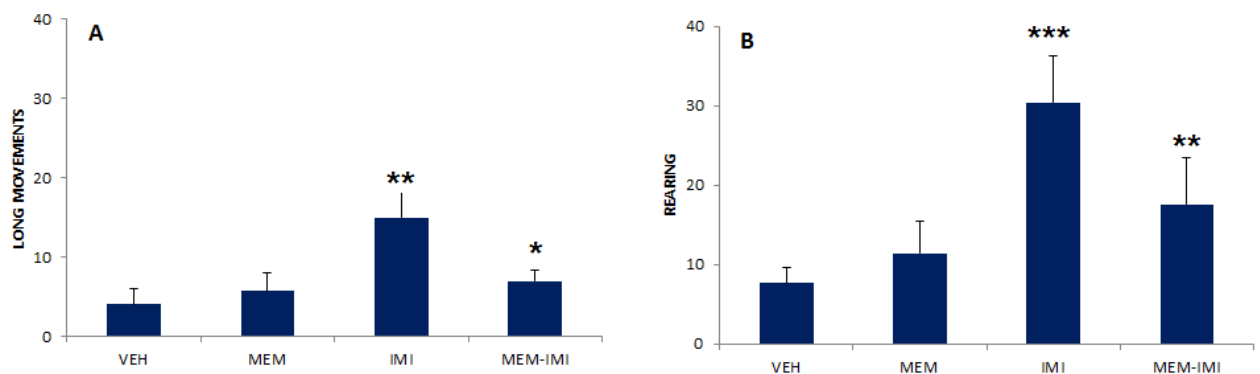
Al contrario, 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento cronico, nel gruppo trattato con imipramina l'attività motoria è statisticamente ridotta, sia nei long [*IMI vs VEH*  $F(1,30)=3.94$ ,  $p=0,05$ ] (Fig.5A), sia nel rearing [*IMI vs VEH*  $F(1,30)=3.87$ ,  $p=0,05$ ] (Fig.5B).

La memantina, invece, previene questa riduzione, in entrambi i parametri [ $F(1,30)=11.08$ ,  $p=0,0023$ ], [ $F(1,30)=8.75$ ,  $p=0,0063$ ].

La figura 6A mostra una riduzione statisticamente significativa dell'immobility time, nel gruppo trattato con imipramine [ $F(1,30)=5.48$ ,  $p=0,026$ ], dopo 24 ore dalla fine del trattamento cronico.

Gli animali trattati con memantina o memantina- imipramina non mostrano questa riduzione. Al contrario (Fig.6B), dopo 21 giorni dalla fine del trattamento, è presente un aumento statisticamente significativo dell'immobility time negli animali trattati con l'imipramina [ $F(1,30)=7.06$ , $p=0,0124$ ].

La memantina, invece, previene l'incremento di questo parametro indotto dell'imipramina [ $F(1,30)=5.13$ ,  $p=0,03$ ].



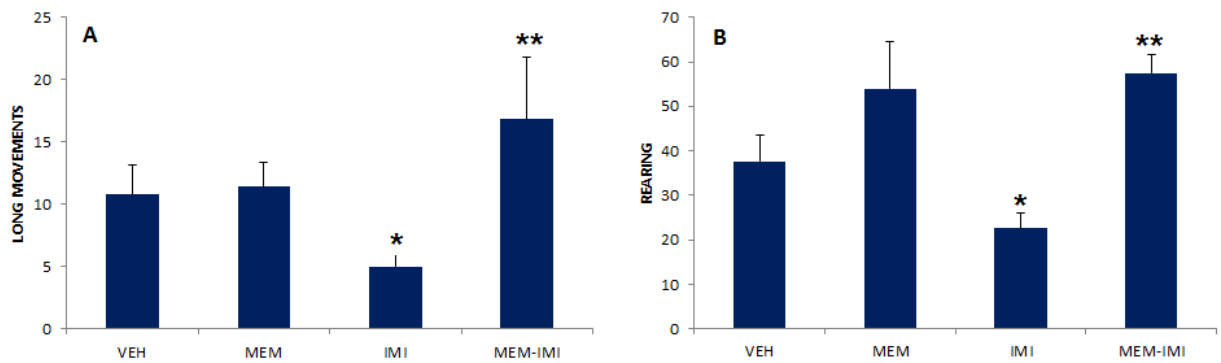
**Fig.4: Effetto della memantina nella risposta motoria al quinpirolo dopo 24 ore dall'interruzione del trattamento cronico.**

I valori rappresentano la media  $\pm$  S.E.M di 10 soggetti.

VEH(veicolo), IMI (imipramina), MEM (memantina), MEM-IMI ( memantina-imipramina).

(A) \*\*  $P<0.01$  effetto dell'imipramina rispetto al veicolo, \* $P<0.05$ , effetto dell'imipramina rispetto a memantina-imipramina, ( ANOVA seguita da F-test for contrasts).

(B) \*\*\*  $P<0.001$  effetto dell'imipramina rispetto al veicolo, \*\* $P<0.01$ , effetto dell'imipramina rispetto a memantina-imipramina, ( ANOVA seguita da F-test for contrasts).



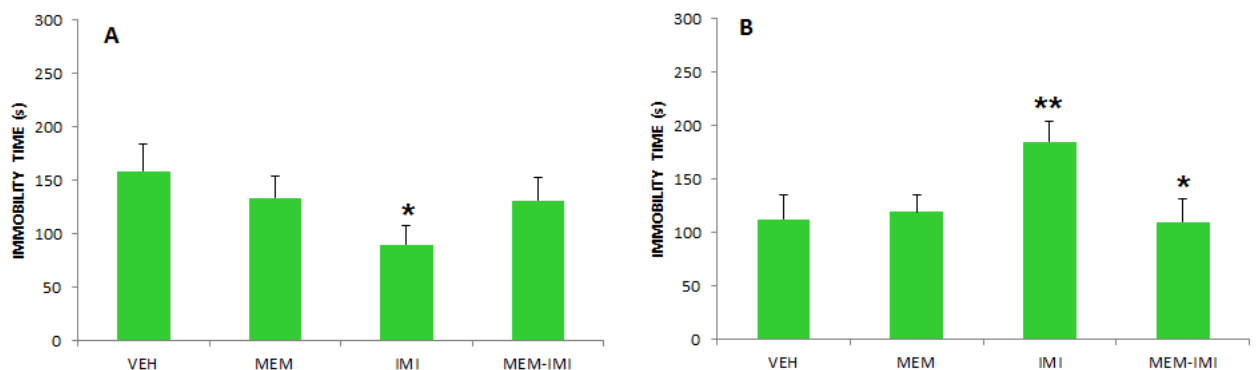
**Fig.5: Effetto della memantina nella risposta motoria al quinpirolo dopo 21 giorni dall'interruzione del trattamento cronico.**

I valori rappresentano la media  $\pm$  S.E.M di 10 soggetti.

VEH(veicolo), IMI (imipramina), MEM (memantina), MEM-IMI ( memantina-imipramina).

(A) \*  $P < 0.05$  effetto dell'imipramina rispetto al veicolo, \*\* $P < 0.01$ , effetto dell'imipramina rispetto a memantina-imipramina, ( ANOVA seguita da F-test for contrasts).

(B) \*  $P < 0.05$  effetto dell'imipramina rispetto al veicolo, \*\* $P < 0.01$ , effetto dell'imipramina rispetto a memantina-imipramina, ( ANOVA seguita da F-test for contrasts).



**Fig.6: Effetto della memantina e imipramina a 48h (A) e 22 giorni (B) dalla sospensione del trattamento cronico nel forced swimming test.**

I valori rappresentano la media  $\pm$  S.E.M di 10 soggetti. VEH(veicolo), IMI (imipramina), MEM (memantina), MEM-IMI ( memantina-imipramina).

(A) \* $P < 0.05$  effetto dell'imipramina paragonata al veicolo ( ANOVA followed by F-test for contrasts).

(B) \*\*  $P < 0.01$  effetto dell'imipramina paragonata al veicolo, \* $P < 0.05$  effetto di memantina – imipramina contro l'imipramina, ( ANOVA followed by F-test for contrasts).

Questi risultati confermano che il trattamento cronico con imipramina sensibilizza i recettori D<sub>2</sub> della dopamina (up-regulation) e che tale sensibilizzazione è seguita (dopo 21 giorni di sospensione del farmaco) da una desensibilizzazione di questi recettori (down-regulation), a cui si associa un comportamento simil-depressivo.

La memantina non ha influenzato, come gli antidepressivi, l'effetto del quinpirolo, né a 24 ore né a 21 giorni dalla sospensione del trattamento cronico.

Inoltre, i dati mostrano che la memantina previene non solo la sensibilizzazione dei recettori dopaminergici indotta dal trattamento cronico con l'imipramina, come osservato con MK-801, ma anche la conseguente desensibilizzazione di questi recettori e il comportamento simil-depressivo ad essa associata, valutato nel FST.



## 5. MEMANTINA E STRESS

Lo stress può scatenare o aggravare molti disturbi psichiatrici (Ventura et al 1989 ).

Modificazioni a livello della corteccia prefrontale sono stati implicate in molti disturbi legati allo stress ( Baxter et al., 1989 ; Drevets et al 1992 ).

Infatti, l'esposizione a uno stress si traduce in una varietà di modificazioni morfologiche, fisiologiche e funzionali a livello della corteccia prefrontale mediale ( Brown et al., 2005; Liston et al., 2006; Liu e Aghajanian 2008 ; Moghaddam et al., 2004 ), come ad esempio un aumento nel rilascio di glutammato in questa zona del cervello

L'attivazione del recettore NMDA , può avere un ruolo importante in modificazioni dendritiche a livello ippocampale.

Martin e Wellman, infatti, hanno dimostrato che la somministrazione di un antagonista glutamatergico quale  $\pm$  3- (2-carboxypiperazin-4yl) propil-1-acido fosfonico (CPP), impedisce l'atrofia dendritica indotta dallo stress (Martin e Wellman 2011).

Ciò dimostra il coinvolgimento dei recettori NMDA nelle modificazioni indotte dallo stress.

### FORCED SWIMMING TEST COME MODELLO DI STRESS

Il forced swimming test (descritto in precedenza), è un modello animale di depressione che si esegue in due tempi: il primo giorno si esegue quello che viene considerato il pre-test, mentre il giorno successivo viene eseguito il test vero e proprio, nel quale si testano i potenziali farmaci antidepressivi, ritenuti tali quando riducono il tempo di immobilità. Il pre-test in realtà serve per indurre il comportamento simil depressivo che si osserverà durante il test, e cioè un aumento di immobilità. Durante il pre-test, il comportamento di un animale normale è caratterizzato nei primi momenti soprattutto da un comportamento di climbing, comportamento che l'animale mette in atto nel tentativo vano di sottrarsi al cilindro nel quale è stato immerso, questo comportamento viene seguito da breve episodio di nuoto per poi abbandonarsi ad una totale immobilità, considerata dagli psicologi sperimentali come uno stato di disperazione conseguente alla

presa d'atto da parte dell'animale che inutili sono tutti i suoi tentativi di sottrarsi a questa situazione.

Anche se questo metodo è ampiamente utilizzato proprio per la ricerca di potenziali farmaci antidepressivi, ho utilizzato il FST come misura dello stress (15 minuti del pre-test) e ho valutato se, l'antagonista NMDA memantina è in grado di modificare tale risposta.

Infatti, l'iniziale esposizione dell'animale all'acqua contenuta nel cilindro, produce effetti simili a quelli prodotti da fattori di stress quali freddo, foot-shock (Weiss et al., 1995) e l'interruzione di antidepressivi dopo trattamento cronico (Michelson et al., 2000; Harvey et al., 2002).

Pertanto una riduzione dell'immobilità non viene interpretata come una risposta antidepressiva, ma come una maggiore reattività alla situazione stressante.

## **5.1 MATERIALI e METODI**

### **SOGGETTI**

Sono stati utilizzati 30 ratti maschi del ceppo Sprague-Dawley (Harlan, Italia), del peso medio di 250-300 g. Gli animali sono stati stabulati due per gabbia, in condizioni ambientali controllate (temperatura 22°C-24°C; umidità 50-60 %), con libero accesso a cibo e acqua, con un ciclo di luce e buio di 12 ore (illuminazione dalle ore 8:00 alle ore 20:00).

### **TRATTAMENTI**

Gli animali sono stati divisi in 3 gruppi : gruppo 1 (n=10) è stato trattato per via intraperitoneale con Memantina HCl (Ebixa soluzione. Lundbeck Italia s.p.a) alla dose di 10mg/Kg, gruppo 2 (n=10) e gruppo 3 (n=10) con veicolo (acqua distillata). Dopo 1 ora dal trattamento al gruppo 1 e 2 è stata testata l'attività dei trattamenti in un FST modificato della durata di 15 min. Al termine del FST è stata valutata l'attività motoria spontanea misurando il numero di rearing al gruppo 1(Memantina), al gruppo 2 (Veicolo) e al gruppo 3 (utilizzato come Controllo).

## **ATTIVITÀ MOTORIA**

La misurazione dell'attività motoria spontanea è stata eseguita con un test della durata di 15 minuti in rilevazioni da 5 minuti, utilizzando l'apparato (Imetronic, Pessac, France) descritto in precedenza. Sono stati analizzati i dati relativi al numero dei REARING, ovvero l'attività di sollevamento del ratto.

## **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con l'ANOVA (analisi della varianza). I dati del Forced Swimming test e della misurazione dell'attività motoria sono stati analizzati separatamente.

L'analisi dei dati del FST, coinvolge un fattore tra-gruppi: *trattamento* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina). I dati relativi al diving non sono stati sottoposti ad analisi statistica data la rarità di questo comportamento.

L'analisi dei dati relativi all'attività motoria coinvolge un fattore tra-gruppi: *trattamento* (su 3 livelli corrispondenti a Controllo, Veicolo e Memantina) e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 3 livelli corrispondenti alle misurazioni a 5, 10 e 15 minuti).

Quando emerge una interazione significativa tra i due fattori il confronto viene eseguito con l'F-test per i contrasti.

Le analisi sono state effettuate con STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.).

## **5.2 RISULTATI e DISCUSSIONE**

- **SWIMMING**

L'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [ $F(2,24)=35.44$ ;  $P<10^{-6}$ ].

Come si può notare dal grafico (Fig.7A) il gruppo trattato con Memantina compie un numero di Swimming maggiore rispetto al gruppo veicolo [ $F(1,24)=41.08$ ;  $P=0,000001$ ].

- **CLIMBING**

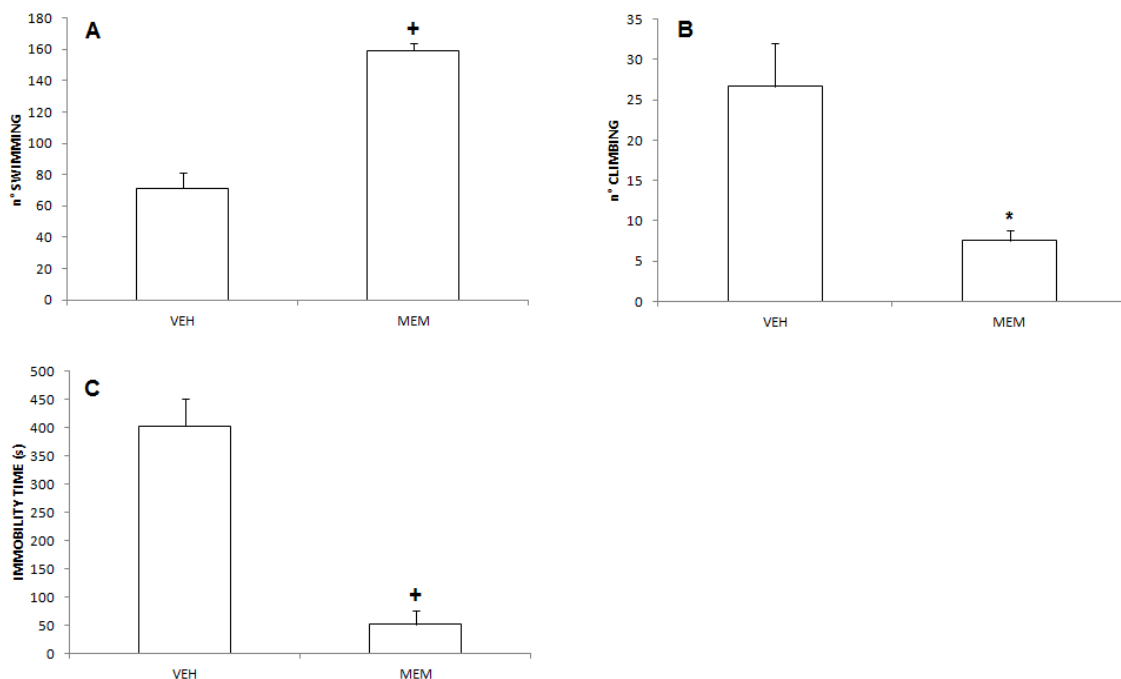
Anche per questo parametro, l'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [ $F(2,24)=7.86$ ;  $P=0,0023$ ].

A differenza del swimming, qui gli animali trattati con Memantina mostrano una riduzione statisticamente significativa del numero dei climbing rispetto al gruppo veicolo [F(1,24)=5.21; P=0,03] (Fig.7B).

- **IMMOBILITY TIME**

L'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [F(2,24)=22.86; P=0,000003].

Come si nota dal grafico vi è una riduzione statisticamente significativa dell'immobility time del gruppo trattato con memantina rispetto al veicolo [F(1,24)=32.14; P=0,000008] (Fig.7C).



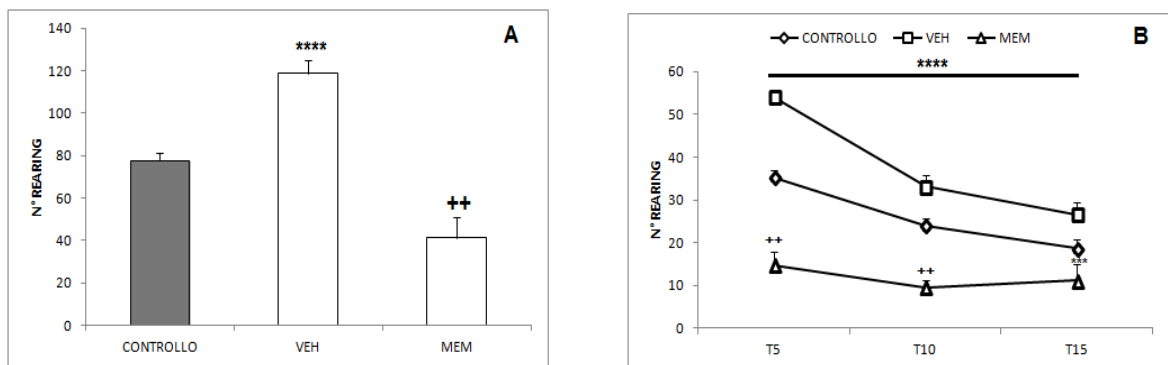
**Fig.7: Effetto dei trattamenti sul FST: Swimming (A), Climbing (B) e Immobility Time (C).** I valori rappresentano la media ± SEM di 10 soggetti: VEH (Veicolo), MEM (Memantina 10mg/Kg). \*P<0,05; +P<10<sup>-5</sup> effetto di memantina 10 mg/Kg rispetto al veicolo (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).

- REARING

Nella misurazione del numero di rearing, l'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore trattamento [ $3,36=63.45$ ;  $P<10^{-6}$ ], del fattore tempo [ $2,72=38.87$ ;  $P<10^{-6}$ ] e un'interazione statisticamente significativa tra i 2 fattori [ $6,72=7.39$ ;  $P=0,000004$ ] dovuta al differente corso temporale tra le dosi.

Infatti notiamo che il gruppo trattato con veicolo (Fig.8A e B), mostra un aumento statisticamente significativo dell'attività motoria, per tutta la durata del test, rispetto al gruppo di controllo [ $1,36=21.79$ ;  $P=0,000041$ ], confermando la validità del metodo di indurre stress con il modello modificato di FST.

Inoltre è statisticamente significativa, la riduzione del numero di rearing del gruppo trattato con memantina, sia rispetto al gruppo veicolo [ $1,36=103.34$ ;  $P<10^{-6}$ ], sia rispetto al gruppo di controllo [ $1,36=30.22$ ;  $P=0,000005$ ] (Fig.8A e B).



**Fig.8: .Effetto dei trattamenti sull'attività motoria (numero di rearing) dopo FST:**

Valori totali (A), curva temporale (B). I valori rappresentano la media  $\pm$  SEM di 10 soggetti: CONTROLLO (Veicolo + Attività motoria), VEH (Veicolo + FST + Attività motoria), MEM (Memantina 10mg/Kg + FST + Attività motoria).

\*\*\*\* $P<0,001$ : effetto dello stress gruppo veicolo vs gruppo controllo (A, B); ++  $P<10^{-6}$  effetto della memantina rispetto al veicolo (A, B). (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).

I risultati dimostrano che la memantina riduce in modo statisticamente significativo il climbing e cioè i tentativi dell'animale di scappare, mentre aumenta il tempo di swimming e riduce il tempo di immobilità. Possiamo quindi ipotizzare che la memantina induca nell'animale uno stato di "tranquillità" e quindi la non necessità di

scappare in quanto l'evento non è percepito come stressante o degno di fuga. Gli animali trattati con memantina tuttavia non vanno incontro ad un aumento dell'immobilità ma invece passano la quasi totalità del tempo del pre-test nel comportamento di swimming e quindi non “disperati immobili”, né eccitati o tentando disperatamente di scappare (climbing). La memantina, quindi previene lo stress indotto dal test.

Inoltre, valutando i dati dell'attività motoria, possiamo notare come il numero dei rearing , cioè la velocità esploratoria dell'animale (che può essere considerato anche come un comportamento simil maniacale) sia ridotto di circa il 50 % negli animali trattati con memantina , nonostante l'esposizione a un fattore stressante.

## 6. MEMANTINA E CATATONIA

La prima descrizione della catatonia risale al 1874, quando lo psichiatra tedesco Karl Kahlbaum (Kahlbaum, 1874), nella sua monografia dal titolo *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*, utilizzò questo termine per descrivere un disturbo caratterizzato da varie manifestazioni di tipo comportamentale e motorio (negativismo, mutismo, immobilità, rigidità) sintomi affettivi, cognitivi e neurovegetativi. Egli, inoltre, osservò nei soggetti catatonici un'elevata frequenza di alterazioni acute dell'umore caratteristiche della psicosi maniaco-depressiva.

A differenza di Kahlbaum, Emil Kraepelin nel 1899, riconobbe nella catatonia una delle possibili espressioni cliniche di un disturbo psicotico, denominato dall'autore *dementia praecox* (Kraepelin, 1899; 1913) caratterizzata da decorso cronico e prognosi infausta. Da quel momento furono numerose le definizioni e le classificazioni attribuite alla catatonia.

La catatonia è una sindrome caratterizzata da anomalie motorie che comunemente includono immobilità, sguardo fisso, mutismo, negativismo, rigidità, rifiuto di bere e mangiare. Altri sintomi frequenti includono stereotipie, eccitamento, eccessiva e peculiare attività motoria, ecolalia e ecoprassia.

Il DSM V( *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), sostiene che: “la catatonia può verificarsi nel contesto di diversi disturbi inclusi psicosi, disturbi bipolari, disordini depressivi e altre condizioni mediche”. Il manuale non tratta la catatonia come classe indipendente, ma ha riconosciuto a) catatonia associata ad altri disturbi mentali come disturbi psicotici, disturbi bipolari, disturbi depressivi e altri disturbi mentali; b) catatonia causata da altre condizioni mediche; c) unspecified catatonia.

Per quanto riguarda la unspecified catatonia il DSM-V afferma: “questa categoria si applica quando i sintomi caratteristici di catatonia causano disagio clinicamente significativo o menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti, ma né la natura del disturbo mentale o di altre condizioni mediche sono chiare, oppure non vi sono informazioni sufficienti per fare una diagnosi più specifica”.

Quindi può essere diagnosticata, quando presente, se risponde ad almeno 3 dei 12 criteri elencati in tab.1, inserendola come sintomo di un particolare disordine mentale.

La catatonia, veniva classificata come un sintomo della schizofrenia (Parker, 2014), ma da un recente studio, si è visto che è presente nel 10% dei pazienti psicotici, di cui solo una minoranza erano schizofrenici (Rosebush et al., 2010). Anche il DSM-5 sostiene che nonostante si verifichi nel 35% dei pazienti con schizofrenia, la maggior parte dei casi di catatonia coinvolge individui con disturbi depressivi o bipolari.

Infatti, i sintomi catatonici, nella gran parte dei pazienti si risolve con le benzodiazepine. Al contrario, quelli che presentano uno spettro schizofrenico, risultano più resistenti e non rispondono a questo trattamento (Rosebush et al., 2010).

Questo suggerisce che, i processi sottostanti che causano la catatonia nei pazienti con uno spettro schizofrenico, possono essere diversi.

Inoltre la maggior parte dei pazienti con catatonia, presentano anche psicosi (Rosebush et al., 2010). A causa della sua complessità clinica, risulta ancora difficile, la sua identificazione e la diagnosi iniziale (Jaimes-Albornoz et al., 2012).

Tab 1: Catatonia nel DSM-5

1. Stupor (no psychomotor activity; not actively relating to environment)
2. Catalepsy (i.e., passive induction of a posture held against gravity)
3. Waxy flexibility (i.e., slight and even resistance to positioning by examiner)
4. Mutism (i.e., no, or very little, verbal response [Note: not applicable if there is an established aphasia])
5. Negativism (i.e., opposing or not responding to instructions or external stimuli)
6. Posturing (i.e., spontaneous and active maintenance of a posture against gravity)
7. Mannerisms (i.e., odd caricature of normal actions)
8. Stereotypies (i.e., repetitive, abnormally frequent, non-goal directed movements)
9. Agitation, not influenced by external stimuli
10. Grimacing
11. Echolalia (i.e., mimicking another's speech)
12. Echopraxia (i.e., mimicking another's movements)



La disfunzione dei vari sistemi neurotransmissivi in particolare del sistema GABAergico è alla base della patogenesi dei sintomi catatonici (Northoff et al., 1999).

Secondo un'ulteriore ipotesi sulla patogenesi dei sintomi catatonici vi è il coinvolgimento del sistema glutammatergico (Northoff et al., 1997; Carroll et al., 2007) suggerito dall'evidenza clinica del trattamento con antagonisti del recettore NMDA nei casi di catatonìa resistente al lorazepam. Il trattamento elettivo dei sintomi catatonici è costituito dalla somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa (Lin et al., 2013) e/o dall'esecuzione di un ciclo di terapia elettroconvulsivante (Fink, 2001).

In alcuni casi resistenti alle benzodiazepine sono stati utilizzati con successo antagonisti del recettore NMDA (Carpenter et al., 2006; Obregon et al., 2011; Munoz et al., 2008) come l'amantidina (dose iniziale di 100 mg tre volte al giorno, fino a 500 mg tre volte al giorno) e la memantina (dose iniziale 5 mg al giorno fino a 20 mg al giorno).

Uno degli aspetti più gravi è il trattamento dei pazienti bipolari che presentano sintomi catatonici (stupor, agitazione motoria) refrattari alle terapie.

In questo caso infatti, il quadro clinico si presenta molto grave: gli stabilizzanti tradizionali non sono efficaci, e l'utilizzo di farmaci come antiepilettici o anticonvulsivanti, potrebbe portare ad interazioni farmaco-farmaco e importanti effetti collaterali. Sono necessari per ciò farmaci che possano avere un ruolo efficace nel trattamento dei sintomi catatonici nei pazienti bipolari (Muner, 2014; Krüger et al., 2003). In base a queste considerazioni, ho voluto valutare l'effetto della memantina, nella catalessia indotta da aloperidolo.

## **6.1 MATERIALI e METODI**

### **SOGGETTI**

Sono stati utilizzati 40 ratti maschi e 40 femmine del ceppo Sprague Dawley (Harlan, Italia), del peso medio di 250-300g. Sono stati stabulati due per gabbia, in condizioni ambientali controllate (temperatura 22°C-24°C; umidità 50-60 %), con libero accesso a cibo e acqua, con un ciclo di luce e buio di 12 ore (illuminazione dalle ore 8:00 alle ore 20:00).

## **TRATTAMENTI**

La catalessi nel ratto, può essere indotta bloccando i recettori dopaminergici a livello nigro-striatale.

Un metodo per bloccare temporaneamente questi recettori, è la somministrazione di aloperidolo, un antagonista dopaminergico (Morrissey et al., 1989; Pellis et al., 1985) .

Gli animali sono stati divisi in 4 gruppi, ognuno costituito da 10 maschi e 10 femmine.

Il primo è stato trattato con memantina (Ebixa Soluzione, Lundbeck) 10mg/Kg, il secondo con aloperidolo (Serenase Soluzione, Lusofarmaco) 0,5mg/Kg, il terzo è stato trattato con memantine e aloperidolo in associazione, a di distanza di un'ora e alle stesse dosi e il quarto gruppo, che costituiva il gruppo di controllo, con soluzione fisiologica, per via intraperitoneale.

E' stato poi valutato l'effetto della memantina sulla catalessia indotta dall'alooperidolo, misurando il tempo di immobilità sull'horizontal bar e su inclined grid, a 10, 30, 60, 90 e 120 minuti dalla somministrazione di aloperidolo.

## **HORIZONTAL BAR E INCLINED GRID TEST**

L' Horizontal bar test è stato eseguito posizionando ciascun soggetto su una piattaforma con le sue zampe anteriori su una barra orizzontale, ad una altezza di 12 centimetri. L' inclined grid test è stato eseguito ponendo ogni soggetto su una griglia metallica inclinata a 60 gradi, con le zampe anteriori e posteriori in abduzione. Il tempo di immobilità è stato registrato in entrambi i test, per un tempo massimo di 120 s. Gli esperimenti sono stati effettuati tra le 09.00 e le 17.00 h.

## **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con l'ANOVA (analisi della varianza). I dati dell' horizontal bar test e dell'inclined grid test sono stati analizzati separatamente.

Per entrambi i test l'analisi coinvolge tre fattori tra-gruppi: *sex* (su 2 livelli corrispondenti a Maschi e Femmine), *Aloperidolo* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Aoloperidolo), *Memantina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina); e un

fattore intra-gruppo: *tempo* (corrispondenti alle 5 osservazioni a 10, 30, 60, 90 e 120 minuti).

## 6.2 RISULTATI e DISCUSSIONE

### • HORIZONTAL BAR TEST

L'ANOVA ha mostrato un effetto statisticamente significativo del fattore sesso [F(1,66)=4.25; P=0,042], di aloperidolo [F(1,66)=122.59; P<10<sup>-6</sup>], di memantina [F(1,66)=18.9; P=0,000049] e di tempo [F(4,264)=2.86; P=0,023]. Sono presenti rilevanti interazioni tra i fattori: aloperidolo x memantina [F(1,66)=19.86; P=0,00003] e aloperidolo x memantina x tempo [F(4,264)=21.47; P<10<sup>-6</sup>], indice dell'effetto dei trattamenti sui sessi nel corso delle diverse osservazioni.

Per entrambi i sessi è presente un effetto dell'aloferidolo [F(1,66)=72.98; P<10<sup>-6</sup>], con differenze significative solo alla seconda [F(1,66)=4.55; P=0,036], e alla terza osservazione [F(1,66)=3.64; P=0,0021]. Questo è dovuto alla differente velocità di comparsa degli effetti dell'aloferidolo. I maschi infatti, già dalla seconda osservazione, appaiono completamente catalettici, mentre nelle femmine il fenomeno appare più gradualmente (Fig.9).

Comunque, in entrambi i gruppi la memantina antagonizza la catalessia indotta da aloferidolo (Fig.10): nei maschi [F(1,66)=12.30; P=0,00082], ed in particolare T10 [F(1,66)=14.50; P=0,0003], T60 [F(1,66)=35.41; P<10<sup>-6</sup>], T90 [F(1,66)=18.49; P=0,000058], T120 [F(1,66)=19.90; P=0,000032]; nelle femmine [F(1,66)=24.75; P=0,000005] con T30 [F(1,66)=3.99; P=0,049], T60 [F(1,66)=16.42; P=0,00013], T90 [F(1,66)=25.75; P=0,000003], T120 [F(1,66)=30.20; P=0,000001].

### INCLINED GRID TEST

L'analisi non ha mostrato un effetto del fattore sesso [F(1,66)=0,0046; n.s.], ma un effetto statisticamente significativo di aloferidolo [F(1,66)=55.70; P<10<sup>-6</sup>] e di memantina [F(1,66)=12.22; P=0,00084]. Sono presenti rilevanti interazioni tra i fattori: aloferidolo x memantina [F(1,66)=12.19; P=0,00086] e aloferidolo x memantina x

tempo [ $F(4,264)=8.75$ ;  $P<10^{-6}$ ], indice dell'effetto dei trattamenti sui sessi nel corso delle diverse osservazioni. Anche qui, per entrambi i sessi è presente un effetto di aloperidolo [ $F(1,66)=28.69$ ;  $P<10^{-6}$ ], senza differenze tra i due gruppi (Fig.11).

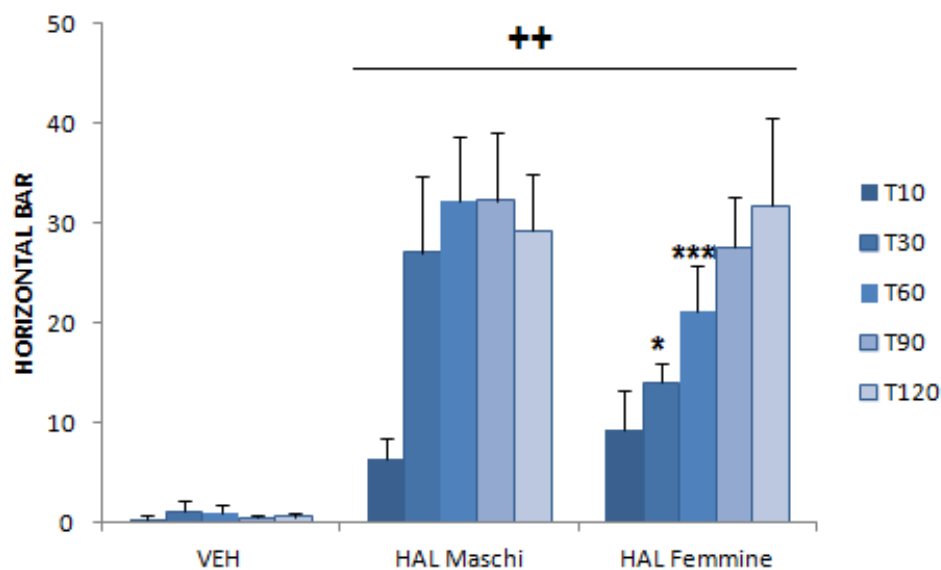
Anche in questo test, è evidente che la memantina riesce ad antagonizzare la catalessia indotta da aloperidolo (Fig.12) sia nei maschi, ed in particolare nelle osservazioni a T60 [ $F(1,66)=7.87$ ;  $P=0,0065$ ], T90 [ $F(1,66)=15.83$ ;  $P=0,00017$ ], T120 [ $F(1,66)=3.39$ ;  $P=0,05$ ]; sia nelle femmine [ $F(1,66)=27.23$ ;  $P=0,000002$ ] nelle osservazioni a T60 [ $F(1,66)=37.06$ ;  $P<10^{-6}$ ], T90 [ $F(1,66)=25.97$ ;  $P=0,000003$ ], T120 [ $F(1,66)=25.52$ ;  $P=0,000004$ ].

Il diverso andamento tra i sessi nel gruppo aloperidolo (Fig.9 e 11) dipende dal suo differente effetto sul sistema dopaminergico. I maschi infatti risultano più sensibili all'azione acuta e sub-cronica dell'aloperidolo, rispetto alle femmine (Parra et al., 1999; Arenas et al., 1999; Campbell e Baldessarini, 1988).

Anche se con velocità diverse, entrambi i gruppi sono risultati catalettici.

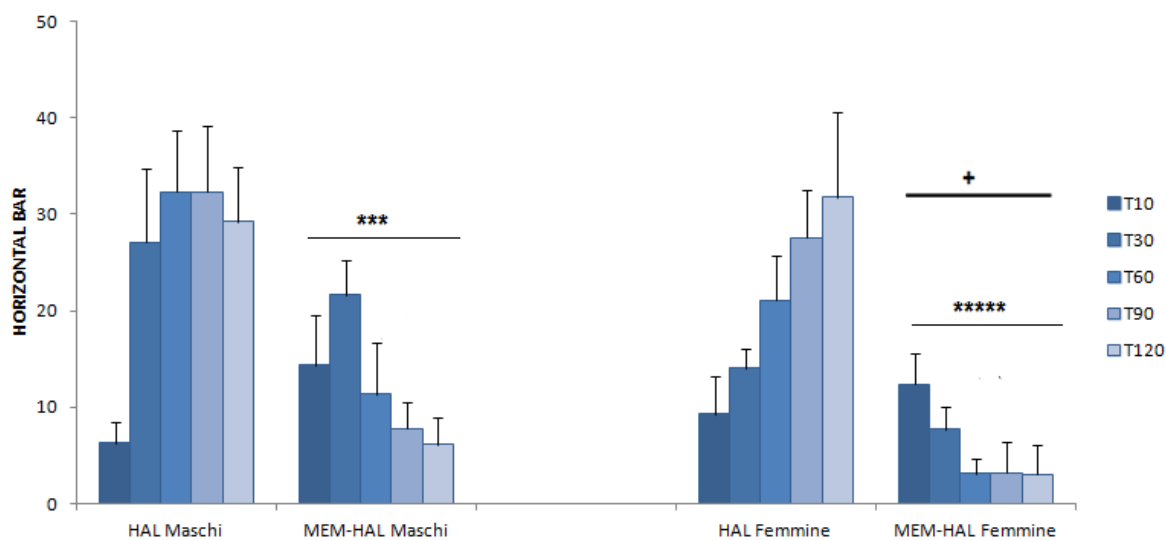
I risultati mostrano la capacità della memantina di prevenire la catalessia indotta da aloperidolo, sia nei maschi sia nelle femmine (Fig.10 e 12).

Basandoci sui risultati dei precedenti esperimenti, che mostrano l'effetto antimaniacale e stabilizzante dell'umore della memantina, e vedendo il suo effetto sulla catatonìa indotta da aloperidolo, questi dati sono la conferma che la memantina può essere utilizzata in quei pazienti bipolari con sintomi catatonici che non rispondono ai comuni trattamenti.



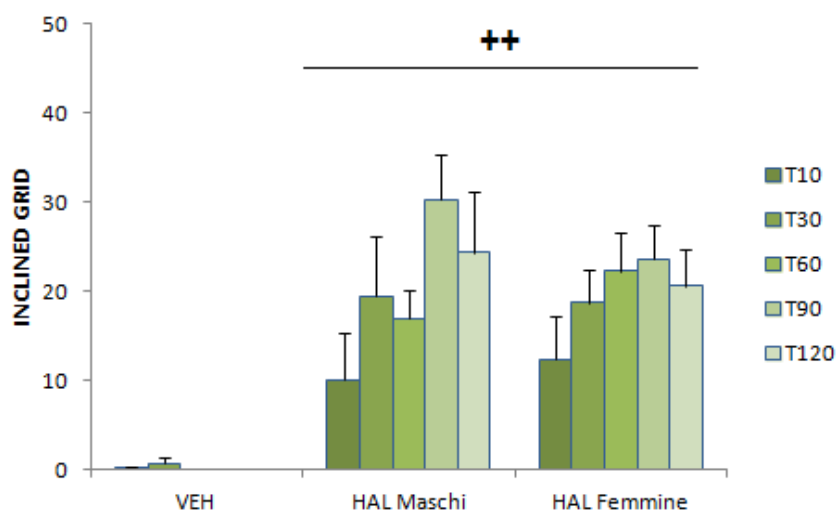
**Fig.9: Effetto dell'aloiperidolo nell'horizontal bar:**

I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. \* $P < 0,05$  \*\*\* $P < 0,001$  differente velocità di comparsa degli effetti dell'aloiperidolo tra maschi e femmine; ++  $P < 0,01$  effetto totale di aloiperidolo rispetto al veicolo. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



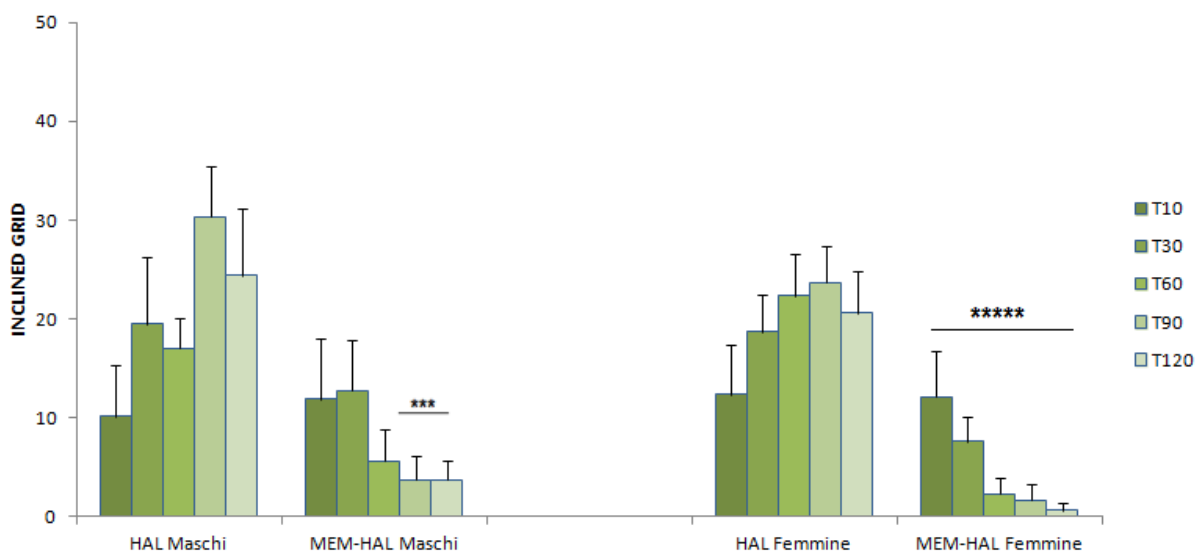
**Fig.10: Effetto della memantina sulla catalessia indotta da aloiperidolo nell'horizontal bar:**

I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. \* $P < 0,05$  \*\*\* $P < 10^{-4}$  \*\*\*\* $P < 10^{-5}$  effetto memantina-aloiperidolo rispetto a aloiperidolo; +  $P < 0,05$  effetto di memantina aloiperidolo nelle femmine rispetto ai maschi. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



**Fig.11: Effetto dell'alogaperidolo nell'inclined grid test :**

I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. ++  $P < 0,01$  effetto totale di alogaperidolo rispetto al veicolo. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



**Fig.12: Effetto della memantina sulla catalessia indotta da alogaperidolo nell'inclined grid test:**

I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. \*\*\* $P < 10^{-3}$  \*\*\*\* $P < 10^{-5}$  effetto memantina-aloperidolo rispetto a alogaperidolo; (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).

## **7. EFFETTO DELLA MEMANTINA SULLE DISCINESIE TARDIVE INDOTTE DA ALOPERIDOLO**

I farmaci antipsicotici, vengono utilizzati nei disturbi mentali, da soli o in associazione ad esempio con il litio e/o l'acido valproico, in caso di grave mania, con una forte componente di agitazione psicomotoria e/o sintomi psicotici.

Al trattamento a lungo termine, in particolare con quelli di prima generazione (clorpromazina, aloperidolo, flufenazina), sono associati effetti collaterali neuromuscolari, come le discinesie tardive (D.T.) (Serra e Gessa, 1990; Caroff et al., 2011; Hazari et al., 2013).

Il paziente presenta movimenti involontari che generalmente coinvolgono la bocca, la lingua e i muscoli del viso, ma possono coinvolgere anche gli arti.

Questi sintomi possono essere mascherati dal trattamento, ma appaiono più evidenti non appena si sospende l'antipsicotico.

Quelli di seconda generazione, chiamati antipsicotici atipici, non dovrebbero causare questo tipo di effetti collaterali, ma hanno lo svantaggio di indurre quella che viene chiamata sindrome metabolica (Gardner et al., 2005), che costituisce un grave fattore di rischio cardiovascolare e, quindi, rischio di morte precoce [aggravato dal fatto che i pazienti DB di per sé hanno un aumentato rischio di disturbi cardiovascolari (Fiedorowicz et al., 2014)].

In letteratura, comunque, sono presenti casi in cui, a farmaci antipsicotici atipici come l'aripirazolo, oltre ad effetti collaterali come mal di testa, nausea, iperglicemia, iperlipidemia, sono associate discinesie tardive (Moseley et al., 2013; Keck et al., 2003; Lungu et al., 2009; Schwarz e Raza, 2008; Maytl et al., 2006).

Quindi, essendo gli antipsicotici utili nei casi in cui è presente agitazione psicomotoria e/o sintomi psicotici, il mio scopo è stato quello di valutare se la memantina fosse in grado di prevenire le discinesie tardive indotte da un trattamento cronico con aloperidolo.

Inoltre, essendo riportate in letteratura possibili differenze di genere in alcuni disturbi del movimento (Smith e Dahodwala, 2014), ho indagato se l'effetto della memantina sulle D.T. indotte da aloperidolo, fosse lo stesso sia nei maschi che nelle femmine.

## **7.1 MATERIALI e METODI**

### **SOGGETTI**

Sono stati utilizzati 40 ratti maschi e 40 femmine del ceppo Sprague Dawley (Harlan, Italia), del peso medio di 250-300g. Sono stati stabulati due per gabbia, in condizioni ambientali controllate (temperatura 22°C-24°C; umidità 50-60 %), con libero accesso a cibo e acqua, con un ciclo di luce e buio di 12 ore (illuminazione dalle ore 8:00 alle ore 20:00).

### **TRATTAMENTI**

Gli animali sono stati divisi in 4 gruppi, ognuno costituito da 5 maschi e 5 femmine. Il primo è stato trattato con memantina cloridrato (Ebixa Soluzione, Lundbeck) 10mg/Kg, il secondo con aloperidolo (Serenase Soluzione, Lusofarmaco) 0,5mg/Kg, il terzo è stato trattato con memantine e aloperidolo in associazione ( a di distanza di un'ora e alle stesse dosi) e il quarto gruppo che costituiva il gruppo di controllo, con soluzione fisiologica. Sono stati trattati quotidianamente per 14 giorni per via intraperitoneale, in un volume di 1ml/Kg. A 24 ore dalla sospensione del trattamento è stata testata l'attività motoria.

### **ATTIVITA' MOTORIA**

L'attività motoria è stata misurata con un apparato (Imetronic, Pessac, France), già descritto in precedenza. I parametri misurati sono stati il numero dei Rearing, gli short e Long movements. Dopo 1h di adattamento all'apparato, è stata effettuata la misurazione dell'attività motoria, eseguita con un test della durata di 45 minuti in rilevazioni da 5 minuti.

### **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata eseguita con l'ANOVA (analisi della varianza). I dati dell'adattamento e del test sono stati analizzati separatamente.

Adattamento: l'analisi coinvolge tre fattori tra-gruppi: *sex* (su 2 livelli corrispondenti a Maschi e Femmine), *Aloperidolo* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Aloperidolo),



*Memantina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina); e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 12 livelli, corrispondenti alle rilevazioni da 5 minuti).

Test: l'analisi coinvolge tre fattori tra-gruppi: *sex* (su 2 livelli corrispondenti a Maschi e Femmine), *Aloperidolo* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Aloperidolo), *Memantina* (su 2 livelli corrispondenti a Veicolo e Memantina); e un fattore intra-gruppo: *tempo* (su 9 livelli, corrispondenti alle rilevazioni da 5 minuti).

Quando emerge una interazione significativa tra i due fattori il confronto viene eseguito con l'F-test per i contrasti. Le analisi sono state effettuate con STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.).

## 7.2 RISULTATI

### • ADATTAMENTO

LONG MOVEMENTS: l'ANOVA non ha mostrato, per questo parametro, effetti significativi del fattore sesso [F(1,64)=0.57; n.s.], ma risulta statisticamente significativo l'effetto del fattore Aloperidolo [F(1,64)=14.79; P=0,00027], del fattore Memantina [F(1,64)=3.21; P=0,05] e del fattore Tempo [F(11,704)=274.08; P<10<sup>-6</sup>].

REARING: anche per questo parametro l'ANOVA, non ha mostrato effetti significativi del fattore sesso [F(1,64)=0.83; n.s.]. E' comunque presente, anche per questo parametro, l'effetto di Aloperidolo [F(1,64)=7.58; P=0,0076], di Memantina [F(1,64)=9.31; P=0,003] e del fattore Tempo [F(11,704)=191.71; P<10<sup>-6</sup>].

SHORT MOVEMENTS: non sono presenti effetti di sesso [F(1,64)=1.51; n.s.]. L'ANOVA mostra comunque un effetto statisticamente significativo sia di Aloperidolo [F(1,64)=7.93; P=0,0064] sia di tempo [F(11,704)=199.14; P<10<sup>-6</sup>].

Gli F-Test per i contrasti hanno mostrato che, nei maschi, nell'ora di adattamento è presente un aumento statisticamente significativo del gruppo trattato con Aloperidolo rispetto al Veicolo, sia nei long movements [F(1,64)=5.09; P=0,027] (Fig.13A), sia negli short [F(1,64)=6.24; P=0,01] (Fig.13C). Nel numero dei rearing [F(1,64)=3.25; P=0,07], l'aumento è prossimo alla significatività (Fig.13B).

In nessuno dei tre parametri misurati, sono state rilevate differenze di genere tra i gruppi, ad esclusione degli short movements dove le femmine trattate con Aloperidolo mostrano una riduzione di questo parametro, rispetto ai maschi, prossima alla significatività [F(1,64)= 3.10; P=0,08] (Fig.13C).

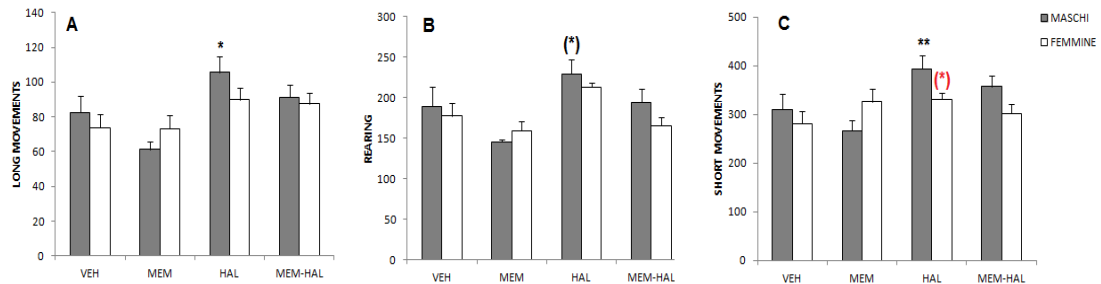


Fig.13: **Effetto dei trattamenti nell'ora di adattamento**; Long Movements (A), Rearing (B), Short Movements (C). VEH (veicolo), MEM (memantina), HAL (Aloperidolo), MEM-HAL (memantina in associazione con aloperidolo). I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 10 soggetti. (\*)P=0,07, \*P<0,05, \*\*P<0.01 effetto di Aloperidolo rispetto a veicolo, (\*) effetto di aloperidolo nelle femmine rispetto ai maschi. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).

## • TEST

**LONG MOVEMENTS:** L'ANOVA non ha mostrato un effetto significativo del fattore sesso [F(1,64)=1.81; n.s.], ma un effetto significativo del fattore aloperidolo [F(1,64)=34.97; P<10<sup>-6</sup>] e del fattore tempo [F(8,512)=27.23; P<10<sup>-6</sup>]. Sia nei maschi [F(1,30)=5.22; P=0,02] che nelle femmine [F(1,30)=4.48; P=0,04], abbiamo un aumento dei long movements del gruppo trattato con aloperidolo rispetto al gruppo trattato con il veicolo. Solo nei maschi però, abbiamo una riduzione statisticamente significativa di questo parametro del gruppo memantina-aloperidolo rispetto al solo aloperidolo [F(1,30)=7.09; P=0,01] (Fig.14).

**REARING:** L'ANOVA mostra un effetto statisticamente significativo del fattore sesso [F(1,64)=14.58; P=0,036], del fattore aloperidolo [F(1,64)=16.34; P=0,00015] e del fattore tempo [F(8,512)=32.43; P<10<sup>-6</sup>]. E' presente un'interazione statisticamente

significativa tra i fattori sesso x aloperidolo x memantina x tempo [ $F(8,488)=2.28$ ;  $P=0,021$ ].

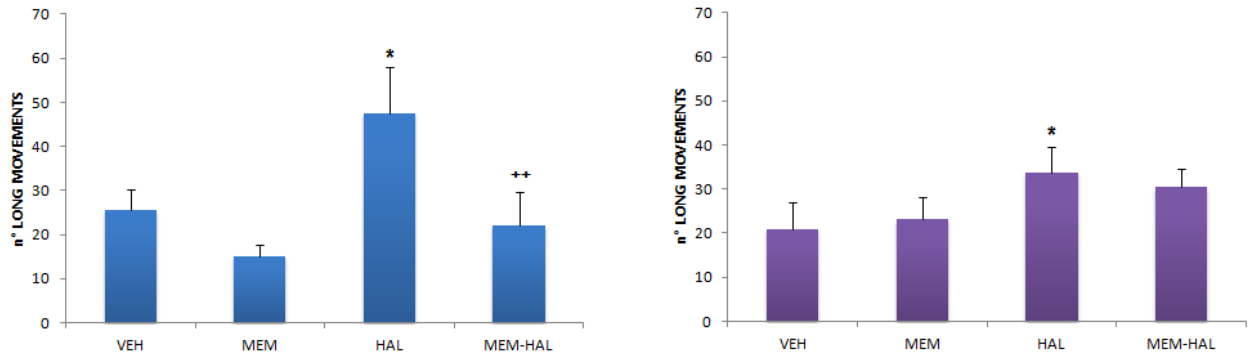
Inoltre in entrambi i sessi abbiamo una ridotta attività di rearing del gruppo memantina-aloperidolo rispetto al solo aloperidolo: maschi [ $F(1,30)=3.74$ ;  $P=0,056$ ]; femmine [ $F(1,30)=3.82$ ;  $P=0,05$ ] (Fig.15).

SHORT MOVEMENTS:L'ANOVA non ha mostrato un effetto significativo del fattore sesso [ $F(1,64)=2.00$ ; n.s.], ma un effetto significativo del fattore aloperidolo [ $F(1,64)=13.99$ ;  $P=0,004$ ] e del fattore tempo [ $F(8,512)=24.91$ ;  $P<10^{-6}$ ]. Sono presenti comunque importanti interazioni tra il fattore sesso x aloperidolo x memantina [ $F(1,64)=8.03$ ;  $P=0,006$ ], indicative del differente effetto dei trattamenti tra maschi e femmine.

In entrambi i sessi abbiamo un aumento degli short del gruppo aloperidolo rispetto al veicolo: maschi [ $F(1,30)=4.93$ ;  $P=0,034$ ], femmine [ $F(1,30)=3.87$ ;  $P=0,058$ ].

Nei maschi l'aumento degli short movements indotto da aloperidolo viene antagonizzato dalla memantina [ $F(1,30)=10.22$ ;  $P=0,0032$ ] (Fig.16).

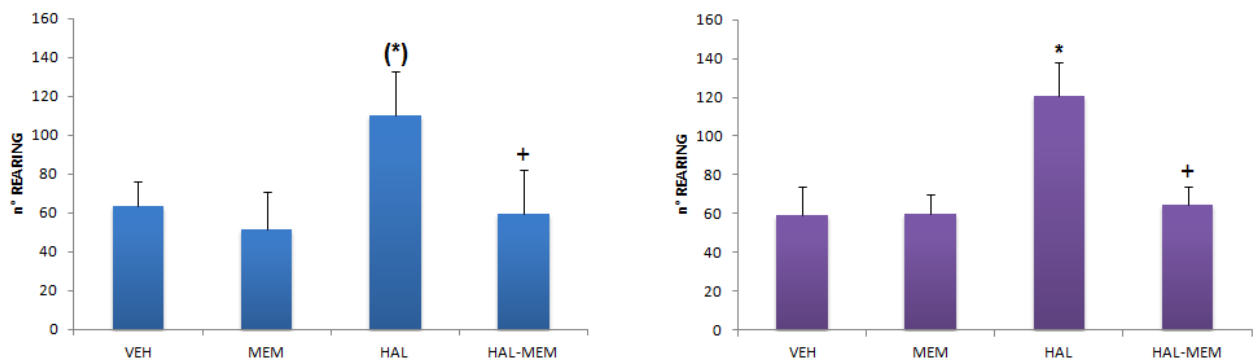
Nelle femmine non si ha significatività nei valori totali, ma come si può notare dal grafico temporale, la memantina antagonizza l'effetto dell'alooperidolo all'inizio (T2-T3) e alla fine del test (T11-T12), quindi per circa la metà del tempo (Fig.17).



**Fig.14: .Effetto dei trattamenti sui Long movements nel test: maschi (grafico di sinistra) e femmine (grafico destra).**

VEH (veicolo), MEM (memantina), HAL (Aloperidolo), MEM-HAL (memantina in associazione con aloperidolo).

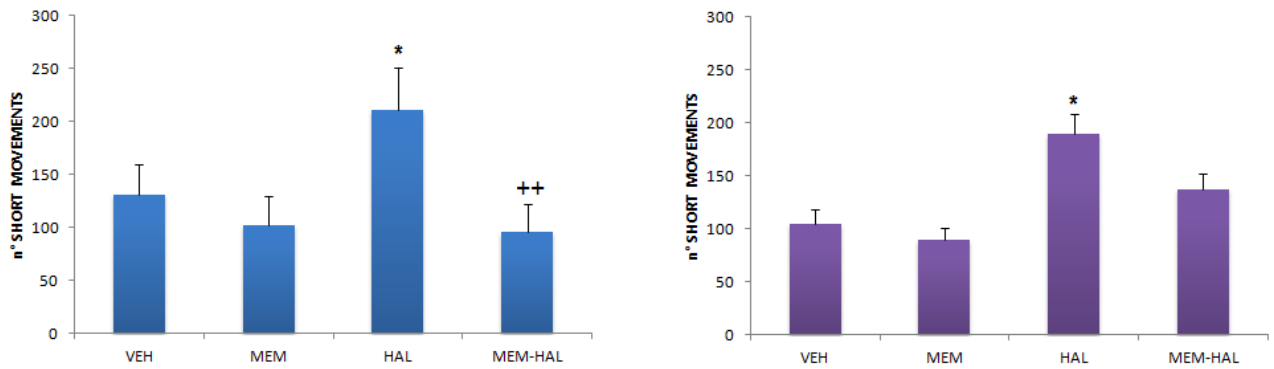
I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 5 soggetti . \* $P < 0,05$  effetto di Aloperidolo rispetto a veicolo, nei maschi e nelle femmine, ++ $P = 0,01$  effetto di memantina-aloperidolo rispetto al solo aloperidolo nei maschi. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



**Fig.15: Effetto dei trattamenti sui rearing nel test: maschi (grafico di sinistra) e femmine (grafico destra).**

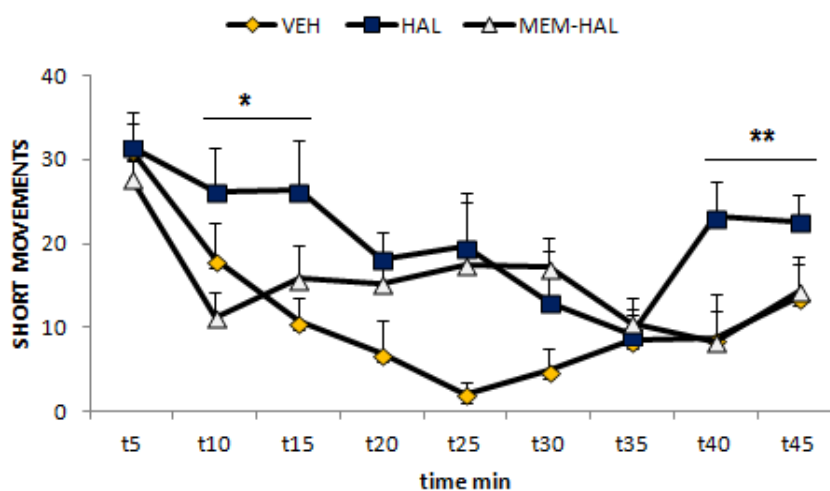
VEH (veicolo), MEM (memantina), HAL (Aloperidolo), MEM-HAL (memantina in associazione con aloperidolo).

I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 5 soggetti . (\*) $P = 0,08$  \* $P < 0,05$  effetto di Aloperidolo rispetto a veicolo, + $P < 0,05$  effetto memantina-aloperidolo rispetto al solo aloperidolo (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



**Fig.16: Effetto dei trattamenti sugli short movements nel test: maschi (grafico di sinistra) e femmine (grafico destra).**

VEH (veicolo), MEM (memantina), HAL (Aloperidolo), MEM-HAL (memantina in associazione con aloperidolo). I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 5 soggetti. \* $P < 0,05$  effetto di Aloperidolo rispetto a veicolo, \*\* $P < 0,01$  effetto di memantina-aloperidolo vs aloperidolo. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti).



**Fig.17: Corso temporale degli short movements (femmine):**

VEH (veicolo), MEM (memantina), MEM-HAL (memantina-aloperidolo). I valori rappresentano la media  $\pm$ SEM di 5 soggetti. \*  $P < 0,05$  \*\* $P < 0,01$  effetto di memantina-aloperidolo rispetto a aloperidolo. (ANOVA seguita da F-test per i contrasti, le linee continue rappresentano contrasti che hanno coinvolto tempi consecutivi).

La somministrazione cronica di aloperidolo, essendo un antagonista dei recettori D<sub>2</sub>, causa iperattività motoria.

I dati ottenuti mostrano come la sospensione del trattamento cronico con aloperidolo comporti un aumento dei tre parametri misurati, che si traduce in un aumento dell'attività motoria. In particolare, l'aumento degli short movements (cioè i piccoli movimenti che compie il ratto, come leccare e masticare), può essere interpretato come un modello di discinesie tardive. E' comunque evidente da questi dati, come la somministrazione di memantina, diminuisca l'iperattività indotta dalla sospensione del trattamento cronico con aloperidolo, e quindi riesca a prevenire le discinesie ad essa associata.

Non sono presenti differenze di genere, infatti: sia l'effetto del trattamento cronico con aloperidolo sull'attività motoria, sia l'effetto di prevenzione della memantina, risulta uguale sia nei maschi sia nelle femmine.

Quindi, nei casi in cui sia necessaria una terapia con farmaci antipsicotici (mania con agitazione psicomotoria e sintomi psicotici), l'utilizzo della memantina come antimaniacale e stabilizzante dell'umore può essere utile, in quanto riesce a prevenire gli effetti motori associati al trattamento cronico con questi farmaci.

## 8. CONCLUSIONI

La Memantina, sintetizzata nel 1960, è in uso clinico in Germania fin dai primi anni 80 (con diverse indicazioni cliniche) e attualmente approvata per il trattamento della Malattia di Alzheimer grave-moderata.

Essa è un bloccante non competitivo del recettore NMDA del glutammato. A differenza dei più potenti bloccanti NMDA, quali per esempio la fenciclidina, la ketamina e il MK-801, la memantina ha una bassa affinità per il recettore, una rapida velocità di dissociazione e il suo effetto è voltaggio/uso dipendente.

Queste caratteristiche spiegano il suo eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza, documentato da numerosi studi effettuati in ormai più di trenta anni di uso clinico.

Oltre che nella Malattia di Alzheimer, essa è stata utilizzata in numerosi disturbi neurologici e psichiatrici (in modo particolare nella schizofrenia e nella depressione) con risultati contrastanti e/o negativi.

Recentemente ne è stato proposto l'uso come antimaniacale e stabilizzante dell'umore nel disturbo bipolare resistente ai trattamenti convenzionali.

Diversi studi naturalistici hanno dimostrato che la memantina ha un'azione antimaniacale acuta e un duraturo e progressivo (almeno tre anni) effetto stabilizzante nei pazienti con disturbo bipolare da anni resistente ai trattamenti convenzionali (Litio, Anticonvulsivanti, Antipsicotici, Antidepressivi).

Per confermare le osservazioni degli studi naturalistici è ora in corso uno studio clinico controllato, randomizzato.

Nel mio lavoro ho dimostrato che la memantina:

- non ha attività antidepressiva, in quanto non potenzia l'attività motoria indotta dal quinpirolo e quindi al contrario degli antidepressivi non induce una supersensibilizzazione dei recettori della dopamina
- ha un'azione antimaniacale e stabilizzante, in quanto previene la sensibilizzazione dei recettori dopaminergici, indotta dal trattamento cronico con antidepressivi (a cui si associa un comportamento simil maniacale) e la successiva desensibilizzazione, indotta dall'interruzione del trattamento cronico (a cui si associa un comportamento simil-depressivo)
- previene lo stress, che può scatenare o aggravare molti disturbi psichiatrici

- previene la catatonia (sia nei maschi che nelle femmine), presente nel 35% dei pazienti con schizofrenia, e che per la maggior parte dei casi coinvolge individui con disturbi depressivi o bipolari
- previene le discinesie tardive (sia nei maschi che nelle femmine), indotte da trattamento cronico con antipsicotici, necessari nei casi di mania con agitazione psicomotoria e/o sintomi psicotici

Questi risultati, nel loro complesso, consentono di delineare un profilo farmacologico coerente con le osservazioni cliniche preliminari, e cioè un farmaco efficace nel trattamento della mania e nella profilassi del disturbo bipolare resistente ai trattamenti standard.



## 9. BIBLIOGRAFIA

- Acerbo, M.J., Lee, J.M., Delius, J.D. (2004). Sensitization to apomorphine, effects of dizocilpine NMDA receptor blockades. *Behav Brain Res.*;151(1-2):201-8.
- Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 1993 Nov;150(11):1731-3. PubMed PMID: 8214185.
- Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ, Ghosh S. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2012 Feb;14(1):64-70.. [PMID: 22329473 doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x]
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998 Sep;50(2-3):143-51. PubMed PMID: 9858074.
- Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Dec;4(4):347-64. Review. PubMed PMID: 17296540.
- Battisti JJ, Shreffler CB, Uretsky NJ, Wallace LJ. NMDA antagonists block expression of sensitization of amphetamine- and apomorphine-induced stereotypy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Oct;67(2):241-6. PubMed PMID: 11124387.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Mar;46(3):243-50. PubMed PMID: 2784046.
- Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant'anna, M., Malhi, G.S., Bourin, M., Kapczinski, F., Norman, T. (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand. Suppl.* (434):41-49.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15;47(4):351-4. PubMed PMID: 10686270.
- Block F, Kosinski CM. [Glutamate antagonists in neurology]. *Nervenarzt.* 2001 Jun;72(6):393-405. Review. German. PubMed PMID: 11433698.

- Borsini, F., Meli, A. (1988) Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl.)*;94(2):147-60.
- Bouron A, Chatton JY. Acute application of the tricyclic antidepressant desipramine presynaptically stimulates the exocytosis of glutamate in the hippocampus. *Neuroscience*. 1999 Mar;90(3):729-36. PubMed PMID: 10218774.
- Broadbent, J., Weitemier, A.Z. (1999). Dizocilpine (MK-801) prevents the development of sensitization to ethanol in DBA/2J mice. *Alcohol Alcohol.*;34(3):283-8.
- Brown SM, Henning S, Wellman CL. Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2005 Nov;15(11):1714-22. Epub 2005 Feb 9. PubMed PMID: 15703248.
- Burden of mental and behavioral disorders. In: Murthy RS, ed. *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva, Switzerland: WHO; 2001:24-29
- Camarini, R., Frussa-Filho, R., Monteiro, M.G., Calil, H.M.(2000). MK-801 blocks the development of behavioral sensitization to the ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.*;24(3):285-90.
- Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implications of the CATIE schizophrenia trial. *Neurol Clin*. 2011 Feb;29(1):127-48, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.002. PubMed PMID: 1172575; PubMed Central PMCID: PMC3018852.
- Carpenter SS, Hatchett AD, Fuller MA. Catatonic schizophrenia and the use of memantine. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):344-6. Epub 2005 Dec 27. PubMed PMID: 16380435.
- Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, Spiegel DR, Cepeda C, Levine MS. Dopamine-NMDA receptor interactions: twenty years later. *Dev Neurosci*. 2012;34(1):2-4. Epub 2012 May 24. PubMed PMID: 22626881.
- Collu M, Poggiu AS, Devoto P, Serra G. Behavioural sensitization of mesolimbic dopamine D2 receptors in chronic fluoxetine-treated rats. *Eur J Pharmacol*. 1997 Mar 19;322(2-3):123-7. PubMed PMID: 9098678.
- Costa LD, Alencar AP, Neto PJ, Santos MD, da Silva CG, Pinheiro SD, Teixeira Silveira R, Bianco BA, Pinheiro Júnior RF, de Lima MA, Reis AO, Neto ML.

- Risk factors for suicide in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2014 Sep 16;170C:237-254. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 25261630.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013 May 11;381(9878):1654-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7. Review. PubMed PMID: 23663951.
- Culpepper, L., Ghaemi, N. (2011) Are antipsychotics overprescribed? *Medscape Psychiatric and Mental Illness*. Posted: 02/18/2011.
- Cuosins, D.A., Butts, K. (2009). Young AH The role of dopamine in bipolar disorders *Bipolar Disord*, 11: 787-806.
- D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. Role of alpha 1 receptors in the behavioural supersensitivity to D2 agonists induced by chronic treatment with imipramine. *Pharmacol Res.* 1992a Jan;25(1):95-101. PubMed PMID: 1346718.
- D'Aquila PS, Sias A, Gessa GL, Serra G. The NMDA receptor antagonist MK-801 prevents imipramine-induced supersensitivity to quinpirole. *Eur J Pharmacol.* 1992b Dec 2;224(2-3):199-202.
- D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. Role of D1 and alpha1 receptors in the enhanced locomotor response to dopamine D2-like receptor stimulation induced by repeated electroconvulsive shock. *J Psychopharmacol.* 1997a;11(1):41-4. PubMed PMID: 9097892.
- D'Aquila, P.S., Collu, M., Gessa, G.L., Serra, G. (1997b). Dizolcipine prevents the enhanced locomotor response to quinpirole induced by repeated electroconvulsive shock. *Eur. J. Pharm.* 330, 11-14.
- D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol.* 2000a Sep 29;405(1-3):365-73. Review. PubMed PMID: 11033341.
- D'Aquila PS, Collu M, Devoto P, Serra G. (2000b) Chronic lithium chloride fails to prevent imipramine-induced sensitization to the dopamine D(2)-like receptor agonist quinpirole. *Eur J Pharmacol.* 28;395(2):157-60.

- D'Aquila, P.S., Peana, A.T., Tanda, O., Serra, G. (2001). Carbamazepine prevents imipramine-induced behavioral sensitization to the dopamine D(2)-like receptor agonist quinpirole. *Eur J Pharmacol.*; 416 (1-2):107-11.
- D'Aquila, P.S., Peana, A.T., Panin, F., Grixoni, C., Cossu, M., Serra, G. (2003). Reversal of antidepressant-induced dopaminergic behavioural supersensitivity after long-term chronic imipramine withdrawal. *Eur. Journ Pharmacol.* 458, 129-134.
- D'Aquila, P.S., Panin, F., Serra, G. (2004). Long-term imipramine withdrawal induces a depressive-like behaviour in the forced swimming test. *Eur. Journ Pharmacol.* 492, 61- 63
- D'Aquila, P.S., Panin, F., Serra, G. (2006). Chronic valproate fails to prevent imipramine-induced behavioural sensitization to the dopamine D2-like receptor agonist quinpirole. *Eur J Pharmacol.*; 535(1-3):208-11.
- De Chiara L, Serra G, Koukopoulos AE, Koukopoulos A, Serra G. [Memantina nel trattamento e nella profilassi del disturbo dell'umore bipolare di tipo II in comorbilità con disturbo del comportamento alimentare: un caso clinico]. *Riv Psichiatr.* 2014 Jul-Aug;49(4):192-4. doi: 10.1708/1600.17462. Italian. PubMed PMID: 25174697.
- De Montis MG, Gambarana C, Meloni D, Taddei I, Tagliamonte A. Long-term imipramine effects are prevented by NMDA receptor blockade. *Brain Res.* 1993 Mar 19;606(1):63-7.
- Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 6:7-11. Review. PubMed PMID: 10775018.
- Diehl, D.J., Gershon, S. (1992). The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*; 33(2):115-120.
- Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):437-52. doi: 10.3109/09540261.2010.514601. Review. PubMed PMID: 21047158.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 1992 Sep;12(9):3628-41. PubMed PMID: 1527602.

- Dunner, D.L., Fieve, R.R. (1974). Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch. Gen. Psychiatry* 30: 229-233.
- Emre, M., Mecocci, P., Stender, K. (2008). Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*;14(2):193-197.
- Farlow, M.R., Graham, S.M., Alva, G. (2008). Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf.* 31(7): 577-585.
- FDA, 2008 <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116991.htm>
- Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 4:4-11; discussion 12-3. Review. PubMed PMID: 10086478.
- Ferguson JM, Shingleton RN. An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol.* 2007 May-Jun;30(3):136-44. PubMed PMID: 17545748.
- Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Oct;16(10):492. doi: 10.1007/s11920-014-0492-6. PubMed PMID: 25163592
- Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord.* 2001 Mar;63(1-3):1-15. PubMed PMID: 11246075.
- Franco KN, Pozuelo L, Muñoz C. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007 Fall;19(4):406-12. Review. PubMed PMID: 18070843.
- Gardner, D.M., Baldessarini, R.J., Waraich, P. Modern antipsychotics drugs: a critical overview. *CMAJ.*; 2005; 172 (13).
- Gaytan, O., Nason, R., Alagurusamy, R., Swann, A., Dafny, N. (2000). MK-801 blocks the development of sensitization to the locomotor effects of methylphenidate. *Brain Res Bull.*;51(6):485-92.
- Gershon, A.A., Vishne, T., Grunhaus, L. (2007). Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. *Biol Psychiatry.*; 61(2):145-153.

- Gessa, G.L., Pani, L., Serra, G., Fratta, W. (1995). Animal models of Mania. In: Depression and Mania: From neurobiology to treatment. (Gessa G.L., Fratta W., Pani L., Serra G. (eds), Adv. Biochem. Psychopharmacol. 49, Raven Press)pp 43-66.
- Ghaemi, S.N. (2008). Treatment of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Are Antidepressants Mood Destabilizers? *Am/J Psychiatry* 165(3): 300-302.
- Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 10;111(23):8649-54. doi: 10.1073/pnas.1323920111. Epub 2014 May 27. PubMed PMID: 24912158; PubMed Central PMCID: PMC4060670.
- Gilling, K.E., Jatzke, C., Hechenberger, M., Parsons, C.G. (2009). Potency, voltage dependency, agonist concentration-dependency, blocking kinetics and partial untrapping of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) channel blocker memantine at human NMDA (GluN1/GluN2A) receptors. *Neuropharmacology*. 2009;56(5):866-875.
- Gołombiowska K, Zylewska A. Effect of antidepressant drugs on veratridine-evoked glutamate and aspartate release in rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol*. 1999 Jan-Feb;51(1):63-70. PubMed PMID: 10389146.
- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 10:5-12. Review.
- Grönig, M., Atalla, A., Kuschinsky, K. (2004). Effects of dizocilpine [(+)-MK-801] on the expression of associative and non-associative sensitization to D-amphetamine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*.;369(2):228-31. Epub 2003 Dec 12.
- Harvey BH, Jonker LP, Brand L, Heenop M, Stein DJ. NMDA receptor involvement in imipramine withdrawal-associated effects on swim stress, GABA levels and NMDA receptor binding in rat hippocampus. *Life Sci*. 2002 May 24;71(1):43-54. PubMed PMID: 12020747.

- Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatr.* 2013 Dec;6(6):439-51. doi: 10.1016/j.ajp.2013.08.067. Epub 2013 Aug 22. Review. PubMed PMID: 24309853.
- Heusner, C.L., Palmiter, R.D. (2005). Expression of mutant NMDA receptors in dopamine D1 receptor-containing cells prevents cocaine sensitization and decreases cocaine preference. *J Neurosci.*;25(28):6651-7.
- Iosifescu D Memantine May Improve Cognition in Bipolar Disorder. 10th International Conference on Bipolar Disorders (ICBD) Miami Jun 19, 2013
- Jaimes-Albornoz W, Serra-Mestres J. Catatonia in the emergency department. *Emerg Med J.* 2012 Nov;29(11):863-7. doi: 10.1136/emered-2011-200896. Epub 2012 Mar 2. Review. PubMed PMID: 22389352.
- Jeziorski, M., White, F.J., Wolf, M.E.(1994). MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration. *Synapse.*;16(2):137-47.
- Joffe R, Sokolov S, Streiner D. Antidepressant treatment of depression: a metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 1996 Dec;41(10):613-6. PubMed PMID: 8978938.
- Johnson, J.W., Kotermanski, S.E. (2006). Mechanism of action of memantine. *Curr. Opin. Pharmacol.*; 6(1):61-67.
- Jones, R.W. (2010). A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int. J. Geriatr Psychiatry.* 24: 547–553.
- Kaduszkiewicz,, H., Hoffmann, F. (2008). Review: cholinesterase inhibitors and memantina consistently but marginally improve symptoms of dementia. *Evid. Based Ment Health.* Nov; 11(4): 113-120.
- Kahlbaum K. (1874). Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Berlin. Hirshwald.
- Kalivas, P.W. (1995). Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. *Drug Alcohol Depend.*;37(2):95-100. Review.
- Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2003 Sep;160(9):1651-8. PubMed PMID: 12944341.

- Keck PE Jr, Hsu HA, Papadakis K, Russo J Jr. (2009): Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin Neuropharmacol.* Jul-Aug;32(4):199-204.
- Kelsey, J.E., Beer, T., Lee, E., Wagner, A. (2002). Low doses of dizocilpine block the development and subsequent expression of locomotor sensitization to nicotine in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*;161(4):370-8. Epub 2002 Apr 20.
- Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2013 Dec;27(12):1021-48. doi:10.1007/s40263-013-0114-6. Review.
- Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Effects of amitriptyline on serum glutamate and free tryptophan in rats. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1982a;232(5):391-4. PubMed PMID: 6133513.
- Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1982b;232(4):299-304. PubMed PMID: 6133511.
- Kim, H.S., Park, W.K., Jang, C.G., Oh, S.(1996). Inhibition by MK-801 of cocaine-induced sensitization, conditioned place preference, and dopamine-receptor supersensitivity in mice. *Brain Res Bull.*;40(3):201-7.
- Kotlinska, J., Bochenski, M., Danysz, W.(2006). N-methyl-D-aspartate and group I metabotropic glutamate receptors are involved in the expression of ethanol-induced sensitization in mice. *Behav Pharmacol.*;17(1):1-8.
- Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1980 Jul;13(4):156-67. PubMed PMID: 6108577.
- Koukopoulos A., Reginaldi D., Minnai G., Serra G., Pani L., Johnson F.N. (1995). The long-term prophylaxis of affective disorders. In: *Depression and Mania: From neurobiology to treatment*; (Gessa G.L., Fratta W., Pani L., Serra G. (eds.), *Adv. Bichem. Psychopharmacol.* 49 Raven Press), pp. 127-147.
- Koukopoulos, A., Ghaemi, S.N. (2009). The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders. *Eur Psychiatry Mar*;24(2):125-134.



- Koukopoulos, A., Reginaldi, D., Serra, G., Koukopoulos, A., Sani, G., Serra, G. (2010). Antimanic and mood-stabilizing effect of memantine as an augmenting agent in treatment-resistant bipolar disorder. *Bipolar Disord.*;12(3):348-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00803.x.
- Koukopoulos, A., Serra, G., Koukopoulos, A.E., Reginaldi, D., Serra, G. (2012). The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord.* ;136(1-2):163-6. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.040.
- Kraepelin E. *Psychiatrie* (1899): ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 2 ed. Leipzig: Barth.
- Kraepelin E. (1913); *Dementia Praecox and paraphrenia*. Leipzig: Barth.
- Krüger S, Cooke RG, Spegg CC, Bräunig P. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord.* 2003 May;74(3):279-85. PubMed PMID: 12738047.
- Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D(2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther.* 2005;27 Suppl A:S16-24. Review. PubMed PMID: 16198197.
- Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, Wang YS, Wang LJ, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Lu RB, Hong JS. Add-on memantine to valproate treatment increased HDL-C in bipolar II disorder. *J Psychiatr Res.* 2013 Oct;47(10):1343-8. Epub 2013 Jul 18. [PMID: 23870798 doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.06.017].
- Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996 Feb;153(2):163-73. Review. PubMed PMID: 8561195.
- Lenze EJ, Skidmore ER, Begley AE, Newcomer JW, Butters MA, Whyte EM. Memantine for late-life depression and apathy after a disabling medical event: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012 Sep;27(9):974-80. doi: 10.1002/gps.2813. Epub 2011 Dec 16. PubMed PMID: 22173933; PubMed Central PMCID: PMC3601891.

- Li, Y., White, F.J., Wolf, M.E. (2000). Pharmacological reversal of behavioral and cellular indices of cocaine sensitization in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*;151(2-3):175-83.
- Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry*. 2013 Nov;54(8):1210-4. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.06.003. Epub 2013 Jul 12. PubMed PMID: 23856388.
- Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, Morrison JH, McEwen BS. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci*. 2006 Jul 26;26(30):7870-4. PubMed PMID: 16870732.
- Liu RJ, Aghajanian GK. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 8;105(1):359-64. doi: 10.1073/pnas.0706679105. Epub 2008 Jan 2. PubMed PMID: 18172209; PubMed Central PMCID: PMC2224217.
- Lungu C, Aia PG, Shih LC, Esper CD, Factor SA, Tarsy D. Tardive dyskinesia due to aripiprazole: report of 2 cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr;29(2):185-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31819a4bd5. PubMed PMID: 19512985.
- Maj J, Papp M, Skuza G, Bigajska K, Zazula M. The influence of repeated treatment with imipramine, (+)- and (-)-oxaprotiline on behavioural effects of dopamine D-1 and D-2 agonists. *J Neural Transm*. 1989;76(1):29-38. PubMed PMID: 2565359
- Martin KP, Wellman CL. NMDA receptor blockade alters stress-induced dendritic remodeling in medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2011 Oct;21(10):2366-73. doi: 10.1093/cercor/bhr021. Epub 2011 Mar 7. PubMed PMID: 21383235; PubMed Central PMCID: PMC3697127.
- Maytal G, Ostacher M, Stern TA. Aripiprazole-related tardive dyskinesia. *CNS Spectr*. 2006 Jun;11(6):435-9. PubMed PMID: 16816781.

- McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Brain Res Rev.* 1990 Jan-Apr;15(1):41-70. Review. PubMed PMID: 2163714.
- McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry.* 1969 Aug;21(2):240-8. Review. [PMID: 4980592].
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12. PubMed PMID: 21383262; PubMed Central PMCID: PMC3486639.
- Merikangas KR, Lamers F. The 'true' prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2012 Jan;25(1):19-23. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834de3de. Review. PubMed PMID: 22156934.
- Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease--implications for future research. *JAMA.* 2001 Feb 7;285(5):535-9. PubMed PMID: 11176854.
- Michelson D, Amsterdam J, Apter J, Fava M, Londeborg P, Tamura R, Pagh L. Hormonal markers of stress response following interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2000 Feb;25(2):169-77. PubMed PMID: 10674280.
- Mick E, Kim JW, Biederman J, Wozniak J, Wilens T, Spencer T, Smoller JW, Faraone SV. Family based association study of pediatric bipolar disorder and the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Oct 5;147B(7):1182-5. doi: 10.1002/ajmg.b.30745. PubMed PMID: 18361424.
- Mick E, Faraone SV. Family and genetic association studies of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009 Apr;18(2):441-53, x. doi: 10.1016/j.chc.2008.11.008. Review. PubMed PMID: 19264272.
- Moghaddam B, Jackson M. Effect of stress on prefrontal cortex function. *Neurotox Res.* 2004;6(1):73-8. Review. PubMed PMID: 15184108.

- Monaghan DT, Jane DE. Pharmacology of NMDA Receptors. In: Van Dongen AM, editor. *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2009. Chapter 12.
- Morrissey TK, Pellis SM, Pellis VC, Teitelbaum P. Seemingly paradoxical jumping in cataleptic haloperidol-treated rats is triggered by postural instability. *Behav Brain Res*. 1989 Dec 1;35(3):195-207. PubMed PMID: 2597340.
- Moryl E, Danysz W, Quack G. Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Jun;72(6):394-7. PubMed PMID: 8361950.
- Moseley CN, Simpson-Khanna HA, Catalano G, Catalano MC. Covert dyskinesia associated with aripiprazole: a case report and review of the literature. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Jul-Aug;36(4):128-30. doi: 10.1097/WNF.0b013e31829b99d9. Review. PubMed PMID: 23860346.
- Muneer A. Bipolar affective disorder and catatonia. *Chin Med J (Engl)*. 2014 Oct;127(19):3388. PubMed PMID: 25269901.
- Munoz C, Yulan N, Achaval V, Appiani F, Carroll BT. Memantine in major depression with catatonic features. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 Winter;20(1):119-20. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.1.119. PubMed PMID: 18305307.
- Nilsson KK, Straarup KN, Jørgensen CR, Licht RW. Affective temperaments' relation to functional impairment and affective recurrences in bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. 2012 May;138(3):332-6. doi: 10.1016/j.jad.2012.01.020. Epub 2012 Feb 19. PubMed PMID: 22353379.
- Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):443-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.055. Epub 2011 May 26. PubMed PMID: 21620480.
- Northoff G, Eckert J, Fritze J. Glutamatergic dysfunction in catatonia? Successful treatment of three acute akinetic catatonic patients with the NMDA antagonist

- amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):404-6. PubMed PMID: 9120462; PubMed Central PMCID: PMC1074105.
- Northoff G, Steinke R, Czervinka C, Krause R, Ulrich S, Danos P, Kropf D, Otto H, Bogerts B. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Oct;67(4):445-50. PubMed PMID: 10486389; PubMed Central PMCID: PMC1736556.
- Obregon DF, Velasco RM, Wuerz TP, Catalano MC, Catalano G, Kahn D. Memantine and catatonia: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract*. 2011 Jul;17(4):292-9. doi: 10.1097/01.pra.0000400268.60537.5e. Review. PubMed PMID: 21775832.
- Ohmori, T., Abekawa, T., Muraki, A., Koyama, T. (1994). Competitive and noncompetitive NMDA antagonists block sensitization to methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* ;48(3):587-91.
- Pacchioni, A.M., Gioino, G., Assis, A., Cancela, L.M.(2002). A single exposure to restraint stress induces behavioral and neurochemical sensitization to stimulating effects of amphetamine: involvement of NMDA receptors. *Ann N Y Acad Sci.*;965:233-46.
- Parker G, McCraw S, Hadzi-Pavlovic D, Fletcher K. Costs of the principal mood disorders: a study of comparative direct and indirect costs incurred by those with bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1-3):46-55. doi: 10.1016/j.jad.2012.10.002. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 23141630.
- Parker GF. DSM-5 and psychotic and mood disorders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014;42(2):182-90. PubMed PMID: 24986345.
- Peet, M. (1994). Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.*;164(4):549-50.
- Pellis SM, Chen YC, Teitelbaum P. Fractionation of the cataleptic bracing response in rats. *Physiol Behav*. 1985 May;34(5):815-23. PubMed PMID: 4041056.

- Pompili M, Dominici G, Giordano G, Longo L, Serafini G, Lester D, Amore M, Girardi P. Electroconvulsive treatment during pregnancy: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2014 Oct 27;1-14.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977 Apr 21;266(5604):730-2.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2009 Sep 1;66(5):522-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.029. Epub 2009 Jul 9. PubMed PMID: 19545857; PubMed Central PMCID: PMC2935847.
- Prikhozhan AV, Kovalev GI, Raevskii KS. [Effects of antidepressive agents on glutamatergic autoregulatory presynaptic mechanism in the rat cerebral cortex]. *Biull Eksp Biol Med.* 1990 Dec;110(12):624-6. Russian. PubMed PMID: 2083365.
- Prudic J, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 2:104-10; discussion 111-6. Review. PubMed PMID: 10073397.
- Rammes, G., Danysz, W., Parsons, C.G. (2008) Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr. Neuropharmacol.*;6(1):55-78.
- Randrup, A., Munkvad, J., Fog, R. (1975). Mania, depression and brain dopamine. In: Essman WB, Valzelli Leds. *Current Developments in Psychopharmacology.* New York: Spectrum: 206-248.
- Rapoport, S.I., Basselin, M., Kim, H.W., Rao, J.S. (2009) Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res. Rev.* Oct;61(2):185-209.
- Reynolds IJ, Miller RJ. Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. *Br J Pharmacol.* 1988 Sep;95(1):95-102. PubMed PMID: 2905906; PubMed Central PMCID: PMC1854115.
- Rockhold, R.W. (1998). Glutamatergic involvement in psychomotor stimulant action. *Prog Drug Res.* ;50:155-92. Review.
- Rogóz Z, Skuza G, Maj J, Danysz W. Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacology.* 2002 Jun;42(8):1024-30. PubMed PMID: 12128003.

- Rompré, P.P., Bauco, P. (2006). Neurotensin receptor activation sensitizes to the locomotor stimulant effect of cocaine: a role for NMDA receptors. *Brain Res.*;1085(1):77-86. Epub 2006 Mar 30.
- Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull.* 2010 Mar;36(2):239-42. doi: 10.1093/schbul/sbp141. Epub 2009 Dec 7. Review. PubMed PMID: 19969591; PubMed Central PMCID: PMC2833127.
- Salvadore G, Singh JB. Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. *CNS Neurosci Ther.* 2013 Jun;19(6):428-36. doi: 10.1111/cns.12103. Epub 2013 Apr 12. Review. PubMed PMID: 23578128.
- Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, Caloro M, Telesforo CL, Caltagirone SS, Panaccione I, Simonetti A, Demontis F, Serra G, Girardi P. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2012 Aug 1;26(8):663-90. Review. [PMID: 22784018 DOI: 10.2165/11634390-000000000-00000].
- Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, Cassidy F, Sinyor M, Azorin JM, Kessing LV, Ha K, Goldstein T, Weizman A, Beautrais A, Chou YH, Diazgranados N, Levitt AJ, Zarate CA Jr, Rihmer Z, Yatham LN. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014 Oct 20. doi: 10.1111/bdi.12271. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25329791.
- Schildkraut, J.J. (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry.* Nov;122(5):509-522.
- Schwartz T, Raza S. Aripiprazole (abilify) and tardive dyskinesia. *P T.* 2008 Jan;33(1):32-4. PubMed PMID: 19749988; PubMed Central PMCID: PMC2730062.
- Serra G, Argiolas A, Klimek V, Fadda F, Gessa GL. Chronic treatment with antidepressants prevents the inhibitory effect of small doses of apomorphine on dopamine synthesis and motor activity. *Life Sci.* 1979 Jul 30;25(5):415-23. PubMed PMID: 481130.

- Serra G, Melis MR, Argiolas A, Fadda F, Gessa GL. REM sleep deprivation induces subsensitivity of dopamine receptors mediating sedation in rats. *Eur J Pharmacol.* 1981a Jun 10;72(1):131-5. PubMed PMID: 7262191.
- Serra G., Argiolas A., Rossetti Z., Fadda F., Melis M.R., Gessa G.L. (1981b): Sexual stimulation in male rats after chronic antidepressants. *International Symposium on Typical and Atypical Antidepressants, Taormina 25-29*
- Serra G., Fadda F., Argiolas A., Collu M., Gessa G.L.: Male to male mounting behaviour induced by chronic treatment with MAO inhibitors in rats. *Riv. Pharm. Ther.* 15: 23-26, (1984).
- Serra, G., Gessa, G.L. (1990a) *Manuale di Psicofarmacologia*. Masson Editore, Milano.
- Serra, M. Collu, P.S. D'Aquila, M.G. De Montis, G.L. Gessa On the mechanism involved in the behavioural supersensitivity to DA-agonists induced by chronic antidepressants. G.L. Gessa, G. Serra (Eds.), *Advances in the Biosciences: Dopamine and Mental Depression*, vol. 77 Pergamon, Oxford (1990b), pp. 121–138
- Serra, G., Collu, M., D'Aquila, P.S., De Montis, G.M., Gessa G.L (1990c). Possible role of dopamine D1 receptor in the behavioural supersensitivity to dopamine agonists induced by chronic treatment with antidepressant. *Brain Res.* 527: 234-243.
- Serra G, Collu M, D'Aquila PS, Gessa GL.(1992). Role of the mesolimbic dopamine system in the mechanism of action of antidepressants. *Pharmacol Toxicol.*;71 Suppl 1:72-85. Review.
- Serra, G. (Patent, 2009) *Usò della memantina per il trattamento dei disturbi dell'umore*. N° MI2009A000174. 11/02/2009.
- Serra, G. (EP Patent, 2010) *Memantine for treating bipolar mood disorders resistant to conventional treatments*. EP 2 218 450 A1. Priority: 11.02.2009 IT MI20090174. 18.08.2010 Bulletin 2010/33.
- Serra, G., Serra, G., Koukopoulos, A.E., Demontis, F., Koukopoulos A. (2012). *Memantine: A New Mood Stabilizer for Treatment-Resistant Bipolar Disorders*. In: *Bipolar Disorder - A Portrait of a Complex Mood Disorder*. p. 99-120, InTech, ISBN: 978-953-51-0002-7



- Serra,G., D'Aquila,P.S., Demontis,F., De Chiara,L., Koukopoulos,A.E., Galistu,A., Koukopoulos A., Serra,G. (2013a). Memantine in the long-term prophylaxis of treatment-resistant bipolar mood disorders, *Bipolar Disorder.Symptoms, Management and Risk factor*,Nickolas B. Moore editor, ISBN: 978-1-62618-666-8
- Serra, G., De Chiara, L., Koukopoulos, A., Serra, G.,(2013b) Antimanic and long-lasting mood stabilizing effect of memantine in bipolar I mood disorder: two case reports. *J Clin Psychopharmacol.*;33(5):715-7. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829b62ba.
- Serra, G., De Chiara, L., Manfredi, G., Koukopoulos, A.E., Sani, G., Girardi, P., Koukopoulos, A., Serra, G. (2014a). Memantine in the management of affective recurrences of bipolar disorders after the discontinuation of long-term lithium treatment: three case histories. *Ther Adv Psychopharmacol.*;4(1):53-5. doi: 10.1177/2045125313507737
- Serra, G., DE Chiara, L., Koukopoulos, A.E., Koukopoulos, A., Serra, G., Kahn, D.A. (2014b) Memantine in the Treatment and Prophylaxis of Bipolar II Disorder and Comorbid Fibromyalgia: A Case Report. *J Psychiatr Pract.* 2014 May;20(3):232-6. doi: 10.1097/01.pra.0000450324.44661.12.
- Serra, G., Koukopoulos, A., De Chiara, L., Koukopoulos, A. E., Tondo, L., Girardi, P., Baldessarini, R.J., Serra G. Three-year, naturalistic, mirror-image assessment of adding memantine to the treatment of 30 treatment-resistant bipolar disorder patients *Journal of Clinical Psychiatry (in press)*...
- Shippee ND, Shah ND, Williams MD, Moriarty JP, Frye MA, Ziegenfuss JY. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 Oct 13;9:90. doi: 10.1186/1477-7525-9-90. PubMed PMID: 21995725; PubMed Central PMCID: PMC3207868.
- Sills MA, Loo PS. Tricyclic antidepressants and dextromethorphan bind with higher affinity to the phencyclidine receptor in the absence of magnesium and L-glutamate. *Mol Pharmacol.* 1989 Jul;36(1):160-5. PubMed PMID: 2568580.

- Skuza G, RogóZ Z. The synergistic effect of selective sigma receptor agonists and uncompetitive NMDA receptor antagonists in the forced swim test in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Jun;57(2):217-29. PubMed PMID: 16845227.
- Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp Neurol.* 2014 Sep;259:44-56. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.010. Epub 2014 Mar 28. Review. PubMed PMID: 24681088.
- Spyraki C, Fibiger HC. Behavioural evidence for supersensitivity of postsynaptic dopamine receptors in the mesolimbic system after chronic administration of desipramine. *Eur J Pharmacol.* 1981 Sep 11;74(2-3):195-206. PubMed PMID: 7198991.
- Stoll, A.L., Mayer, P.V., Kolbrener, M., Goldstein, E., Suplit, B., Lucier, J., Cohen, B.M., Tohen, M. (1994). Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry.*;151(11):1642-5.
- Szabo ST, Machado-Vieira R, Yuan P, Wang Y, Wei Y, Falke C, Cirelli C, Tononi G, Manji HK, Du J. Glutamate receptors as targets of protein kinase C in the pathophysiology and treatment of animal models of mania. *Neuropharmacology.* 2009 Jan;56(1):47-55. Epub 2008 Aug 22. [PMID: 18789340 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.015].
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J.R., Sachs, G.S., Yatham, L.N., Oerlinghausen, B.M., Koukopoulos, A., Cassano, G.B., Grunze, H., Licht, R.W., Dell'Osso, L., Evans, A.R., Risser, R., Baker, R.W., Crane, H., Dossenbach, M.R., Bowden, C.L. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of Bipolar Disorders: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am. J. Psychiatry.*; 162(7):1281-90.
- Tondo L, Laddomada P, Serra G, Minnai G, Koukoulos A. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry.* 1981;16(2):119-23. [PMID: 7333788].
- Tondo, L., Vázquez, G., Baldessarini, R.J. (2010). Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand.*; 121(6):404-14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x. Epub 2009 Dec 2.

- Torp-Pedersen C. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):490-7. doi: 10.1038/clpt.2014.139. Epub 2014 Jun 24. PubMed PMID: 24960522.
- Trujillo, K.A.(2002). The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. *Neurotox Res.*;4(4):373-91.
- Ventura J, Nuechterlein KH, Lukoff D, Hardesty JP. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol.* 1989 Nov;98(4):407-11. PubMed PMID: 2592674.
- Vezina, P., Queen, A.L.. (2000). Induction of locomotor sensitization by amphetamine requires the activation of NMDA receptors in the rat ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl.)*;151(2-3):184-91.
- Võikar, V., Soosaar, A., Volke, V., Kõks, S., Bourin, M., Männistö, P.T., Vasar, E. (1999). Apomorphine-induced behavioural sensitization in rats: individual differences, role of dopamine and NMDA receptors. *Eur Neuropsychopharmacol.*;9(6):507-14.
- Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Fosbøl EL, Wissenberg M, Lippert FK, Christensen EF, Nielsen SL, Holm E, Kanters JK, Poulsen HE, Køber L,
- Weiss JM, Kilts CD. Animal models of depression and schizophrenia. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. p. 81–123.
- Willner, P.(1997) The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol.*;12 Suppl 3:S7-14.
- Wolf, M.E., White, F.J., Hu, X.T. (1994). MK-801 prevents alterations in the mesoaccumbens dopamine system associated with behavioral sensitization to amphetamine. *J Neurosci.* ;14 (3 Pt 2):1735-45.
- Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Supp 13:38-41. PubMed PMID: 11153811.

- Yap JJ, Covington HE 3rd, Gale MC, Datta R, Miczek KA (2005). Behavioral sensitization due to social defeat stress in mice: antagonism at mGluR5 and NMDA receptors. *Psychopharmacology* (Berl.); 179(1):230-239.
- Yildiz A, Sachs GS., Characteristics of rapid cycling bipolar I patients in a bipolar speciality clinic. *J. Affect Disord.* 2004 Apr; 79 (1-3):247-51
- Youssef NA, McCall WV. Relapse prevention after index electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2014 Nov;26(4):288-296. PubMed PMID: 25401716.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006a Aug;63(8):856-64. PubMed PMID: 16894061.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, Manji HK, Charney DS. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2006b Jan;163(1):153-5. PubMed PMID: 16390905.
- Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Aug 1;32(6):1362-74. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.008. Epub 2008 Jan 17. Review. [PMID: 18262702 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.008]