



Università dell'Insubria, Varese
Centro di Ricerca in Farmacologia Medica
Corso di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale e Medical Humanities
XXXI ciclo

CORRELAZIONE TRA MARKERS INFIAMMATORI E TRATTAMENTO CON ANTIPSIKOTICI ATIPICI IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTURBO BIPOLARE

Docente guida:
Prof. Franca Marino

Revisori esterni:
Prof. Patrizia Zeppegno
Prof. Cristoforo Comi

Candidato: Dr. Marco Godio

Anno accademico 2018-2019

Indice

Capitolo 1

Introduzione e clinica del disturbo bipolare

1.1	aspetti generali	pag. 5
1.2	dati epidemiologici	pag. 6
1.3	classificazione, cenni storici	pag. 7
1.4	quadro clinico e criteri diagnostici	pag. 9
1.5	ipotesi eziopatogenetiche	pag. 15

Capitolo 2

Principi di trattamento

2.1	aspetti generali	pag. 18
2.2	principi di farmacocinetica e farmacodinamica	pag. 23

Capitolo 3

Evidenza degli effetti antiinfiammatori degli antipsicotici

3.1	stato dell'arte	pag. 31
3.2	la quetiapina	pag. 33

Capitolo 4

Antipsicotici atipici e marker infiammatori nel disturbo bipolare

4.1	scopo e metodi dello studio	pag. 36
4.2	risultati	pag. 37
4.3	conclusione dello studio	pag. 55

Capitolo 5

Conclusioni del progetto di tesi

5.1 **conclusione** **pag. 60**

Capitolo 6

Altri progetti seguiti durante il corso di Dottorato **pag. 63**

Capitolo 7

Riferimenti bibliografici **pag. 66**

Allegato 1: Manoscritto in preparazione

QUETIAPINE AND INFLAMMATION **pag. 74**

Allegato 2: Manoscritto in preparazione

**REDUCTION IN INFLAMMATORY MARKERS IN BIPOLAR DISORDER DURING
ANTIPSYCHOTIC DRUG TREATMENT** **pag. 91**

CAPITOLO 1

Introduzione e clinica del disturbo bipolare

1.1 Aspetti generali

Il disturbo bipolare è un disturbo psichiatrico associato a elevata frequenza di comorbidità e mortalità (Kessler et al., 1994). Si tratta di un disturbo dell'umore caratterizzato dall'alternarsi di fasi depressive, maniacali/ipomaniacali o miste, con frequente coinvolgimento della sfera cognitiva e comportamentale, in alcuni casi complicato dalla presenza di sintomi psicotici, come deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa e comportamentale, etc. (McElroy et al., 1996). La difficoltà nello studio di questa malattia consiste nel fatto che sia i criteri diagnostici sia le modalità di trattamento hanno subito variazioni nel corso degli anni in funzione di acquisizioni biopatogenetiche: non vi è pertanto un totale accordo riguardo all'epidemiologia, alla presentazione clinica, al decorso e all'approccio terapeutico (Muller-Oerlinghausen et al., 2002).

È usualmente classificato in disturbo bipolare I e disturbo bipolare II sulla base delle caratteristiche cliniche osservabili nel corso della malattia. Il disturbo bipolare I è caratterizzato dall'alternanza di episodi depressivi, maniacali, ipomaniacali o misti, con o senza manifestazioni psicotiche; in questa forma vengono compresi anche quei casi, usualmente a esordio tardivo e prevalenti nel genere maschile, in cui si verificano esclusivamente episodi maniacali o misti in assenza di episodi depressivi (circa il 2-10% dei pazienti bipolari); l'episodio con cui il disturbo abitualmente esordisce è di polarità depressiva e questo si associa spesso a misdiagnosi e a una durata di malattia non trattata più lunga (Altamura et al., 2010). Il disturbo bipolare II comprende, invece, quei pazienti che hanno presentato uno o più episodi depressivi maggiori alternati ad almeno un episodio ipomaniacale spontaneo (American Psychiatric Association, 1994).

1.2 Dati epidemiologici

I disturbi dell'umore costituiscono una patologia abbastanza diffusa tra la popolazione generale e un motivo di frequente consultazione del medico di medicina generale.

Nell'ambito dei disturbi dell'umore le forme unipolari sono di gran lunga più frequenti di quelle bipolari, rappresentando queste ultime solo il 10-15% dei disturbi dello spettro affettivo (Weissman et al., 1996).

Le stime di prevalenza del disturbo bipolare nella popolazione generale indicano che questa malattia interessa circa l'1-1.6% degli adulti e l'1.2% dei bambini e adolescenti (Robins et al., 1991; Kessler et al., 1994). Il disturbo bipolare può teoricamente insorgere a ogni età; tuttavia, uno studio condotto dal National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area (ECA), colloca intorno ai 18 anni l'età media d'esordio dei sintomi (Robins et al., 1991).

Nei paesi industrializzati, è stata calcolata una prevalenza del disturbo bipolare intorno all'1% (range 0,5- 1,1%) con una distribuzione lievemente maggiore nel sesso femminile (Witcher et al., 2005). E' molto probabile, però, che questi dati siano sottostimati poiché, sfuggendo a volte gli episodi ipomaniacali all'osservazione del clinico (Altamura et al., 2010), alcune forme vengono diagnosticate erroneamente come depressione maggiore ricorrente, con conseguente allungamento della durata di malattia non trattata (Altamura et al., 2010). Il più esteso di tali studi, lo "Zurich cohort study", condotto da Angst, ha portato alla stima del 5.5% la prevalenza lifetime di episodi di mania/ipomania in una popolazione di età maggiore di 35 anni, e di un ulteriore 2.8% degli episodi di ipomania "breve" (Angst, 1998).

Negli stati Uniti si stima che l'1% della popolazione adulta sia affetta da disturbo bipolare I e la prevalenza nel corso della vita, includendo tutto lo spettro dei disturbi, raggiunga il 4,5% (Merikangas et al., 2007).

È da precisare inoltre che nei bambini e negli adolescenti può risultare difficile distinguere i sintomi del disturbo bipolare da quelli della depressione maggiore, del disturbo della condotta o del disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività (Bowden e Sarabia, 1980).

D'altra parte, è inusuale l'insorgenza di sintomi maniacali in pazienti di età superiore ai 65 anni: secondo uno studio dell'ECA l'incidenza del disturbo bipolare nella fascia d'età superiore ai 65 anni è circa dello 0.1% (Robins et al., 1991), mentre spesso i pazienti dopo i 65 anni presentano ricorrenze di un disturbo bipolare insorto in età precedente, oppure sono pazienti con lesioni vascolari (Zanetti et al., 2007).

I pazienti bipolari trascorrono molto più tempo in fase depressiva che in fase maniacale: 32% vs 9% (Altamura, 2012).

Il disturbo bipolare I ha una prevalenza nel corso della vita stimata attorno allo 0,5-1% della popolazione generale; si riscontra nei due sessi con la stessa frequenza (rapporto M/F 1:1) ed esordisce precocemente, generalmente tra i 15 e i 30 anni, con il 50% dei casi che si manifestano prima dei 20 anni; il disturbo bipolare II ha una prevalenza nel corso della vita che va dall'1 al 5% della popolazione generale ed è più comune nel sesso femminile con un rapporto M/F 1:1-1:3 ed esordisce piuttosto tardivamente, usualmente oltre i 30 anni di età (Hirschfeld et al., 1994).

1.3 Classificazione, cenni storici

Le definizioni e i criteri diagnostici per il disturbo bipolare hanno subito modificazioni nel corso degli anni; recentemente il disturbo bipolare è stato definito come un *continuum* di fenotipi diversi che vanno dalla depressione lieve alternata a periodi di ipomania breve, a quadri di severa ciclicità rapida o predominante mania con caratteristiche psicotiche (Muller-Oerlinghausen et al., 2002).

Nonostante le caratteristiche cliniche del disturbo bipolare fossero conosciute fin dall'antichità, la concettualizzazione di base e attuale della malattia maniaco-depressiva può essere fatta risalire a metà del XIX secolo, quando il 31 gennaio 1854 Jules Baillarger descrisse all'Accademia Imperiale francese di medicina una malattia mentale che causava oscillazioni bifasiche ricorrenti tra mania e depressione, che venne definita *Folie à double forme* (Baillarger, 1854) e due settimane più tardi, nel febbraio del 1854, anche Jean-Pierre Falret relazionò alla stessa Accademia riguardo quel particolare disturbo denominandolo *Folie circulaire* (Falret, 1854). All'epoca questo concetto incontrò qualche oppositore, ma conquistò il consenso generale circa un decennio dopo, con varie pubblicazioni su importanti riviste di quel periodo. Alla fine dell'Ottocento il contributo di Emil Kraepelin si rivelò fondamentale per la comprensione, la diagnosi e la prognosi del disturbo bipolare (Kraepelin, 1883); tuttavia la sua proposta di includere tutti i disturbi dell'umore nel concetto unitario di malattia maniaco-depressiva risultò essere riduttiva (Angst, 1997). L'opposizione alla visione kraepeliana prese forma in Germania intorno alla metà del '900 quando Kleist e Leonhard (Kleist, 1953; Leonhard, 1957) differenziarono i disturbi dell'umore tra unipolari e bipolari, senza che tuttavia venisse data particolare importanza a tale concezione (Muller-Oerlinghausen et al., 2002).

Una svolta decisiva nella storia del disturbo bipolare ebbe luogo nel 1966 con due importanti pubblicazioni: la monografia di Jules Angst (Angst, 1966) e lo studio, pubblicato alcuni mesi dopo, da Carlo Perris (Perris, 1966). Entrambe le pubblicazioni sostenevano, indipendentemente l'una dall'altra, la distinzione nosologica tra disturbi unipolari e bipolari. Tale distinzione, però, lasciò indefinite molte condizioni dello spettro affettivo intermedie fra i due estremi dei disturbi unipolare e bipolare (Winokur, 1980).

Il concetto di un *continuum* di condizioni patologiche comprese nello spettro del disturbo bipolare, nato nella prima metà del '900, ha subito nel tempo diversi tentativi di elaborazione in sottotipi, che tuttavia non condussero a un'interpretazione univoca.

Negli anni '60-'70 si cominciò a prendere coscienza della scarsa affidabilità della diagnosi psichiatrica in generale, essendo il livello di accordo tra psichiatri notevolmente basso; a questo si aggiungeva una serie di polemiche anti-nosografiche che, molto diffuse alla fine degli anni '60, consideravano la diagnosi come uno strumento riduttivo e favorente la stigmatizzazione. È in questo clima di incertezza che ebbe inizio un'importante rivoluzione culturale finalizzata a definire criteri diagnostici che, pur limitandosi al livello sindromico-descrittivo, fossero semioperativi e condivisibili, rappresentando un valido riferimento e punto di partenza per le ricerche successive. Il testo innovativo, manifesto di questa nuova concezione della psichiatria clinica, è stato il DSM (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders della American Psychiatric Association), introdotto nel 1952 e aggiornato e rivisto negli anni fino alla versione del 2013 (DSM V), a cui tuttora si fa riferimento.

1.4 Quadro clinico e criteri diagnostici

I disturbi dell'umore comprendono due quadri clinici fondamentali, depressione e mania, oltre a una varietà intermedia in cui sono contemporaneamente presenti elementi dell'uno e dell'altro quadro (stati misti). Ciascuna di queste forme è caratterizzata da una serie di sintomi, variamente associati tra loro, riguardanti il tono dell'umore, la psicomotricità, il pensiero e il sistema neurovegetativo.

Depressione

Nonostante i pazienti con depressione bipolare di solito mostrino sintomi indistinguibili da quelli della depressione unipolare, alcuni studi suggeriscono che nei pazienti bipolari potrebbero essere più comuni caratteristiche atipiche, come l'ipersonnia, l'iperfagia e un livello di energia

estremamente basso (Goodwin e Jamison, 1990). Inoltre, questi pazienti mostrano con maggior frequenza sintomi psicotici.

I sintomi cardine dell'episodio depressivo maggiore sono la deflessione del tono dell'umore e l'anedonia definita come l'incapacità di avvertire le esperienze piacevoli. Rilevanti sono anche il rallentamento dell'attività motoria e del linguaggio, associati a una mimica ipoespressiva. Il paziente può apparire a volte irrequieto (segno di una componente mista).

Le funzioni cognitive subiscono alterazioni più o meno evidenti: sono frequenti i deficit dell'attenzione, nelle abilità verbali e nelle funzioni esecutive (Cai et al., 2012; Levy, 2013).

Il contenuto del pensiero è caratterizzato da una visione negativa di sé stessi (idee di autosvalutazione) e da ripensamenti rispetto a errori passati. Le diverse preoccupazioni (per esempio fallimenti o colpa) mantengono in genere le caratteristiche delle idee prevalenti ma, in alcuni casi, possono trasformarsi in veri e propri deliri, il cui contenuto è solitamente congruo alla tonalità depressiva dell'umore.

I disturbi dell'umore, che comprendono la depressione e i disturbi bipolari, sono le patologie psichiatriche più di frequente associate al suicidio (Jamison, 2000); infatti tra i pazienti con disturbo bipolare, una percentuale compresa tra il 25 e il 50% tenta il suicidio almeno una volta nel corso della vita (Nemeroff et al., 2000). La suicidalità inoltre appare essere associata a una lunga durata di malattia non trattata (Altamura et al., 2010).

Accanto alle modificazioni del tono dell'umore, della motricità e dell'ideazione, in corso di depressione sono costantemente presenti alcune alterazioni delle funzioni neurovegetative, attribuibili a un'alterazione dei meccanismi omeostatici del sistema limbico-diencefalico (Becker et al., 2001). Uno dei sintomi iniziali e più costanti è rappresentato dall'insonnia che abitualmente si manifesta con risveglio precoce (insonnia terminale); nelle depressioni atipiche prevale invece un aumento globale del bisogno di sonno (ipersomnia). Frequente è anche la perdita dell'appetito: il paziente si alimenta controvoglia o solo se costretto, e quindi perde peso; nelle depressioni atipiche l'anoressia può essere sostituita dall'iperfagia (Postemak et al., 2001).

Ugualmente frequenti sono i disturbi della sfera sessuale, in genere consistenti in un calo del desiderio; nelle donne si possono riscontrare frigidità e anomalie del ciclo mestruale o amenorrea, mentre negli uomini può insorgere impotenza.

Segni di un'alterata funzione del sistema limbico-diencefalico, vengono inoltre considerate alcune anomalie dei ritmi biologici, tra cui l'andamento circadiano della sintomatologia, che, nei casi tipici, raggiunge il suo acme al mattino, mentre si attenua dopo il tramonto (Cassano, 1994).

Mania

L'episodio maniacale è la condizione psicopatologica che caratterizza il disturbo bipolare. Secondo il DSM V (American Psychiatric Association, 2013) la mania acuta è sufficientemente grave da richiedere l'ospedalizzazione, nel tentativo di prevenire danni verso sé stessi o altri. Tale evenienza clinica ha un esordio variabile da caso a caso, ma in genere più rapido rispetto alla depressione; può insorgere nel giro di qualche ora, ma più spesso è preceduto da alcuni giorni di iperattività, eccessiva euforia o irritabilità, loquacità ed espansività inusuali, accresciuta disponibilità di energie, spese eccessive, aumento dell'attività sessuale, ridotto bisogno di sonno, che gradualmente si intensificano dando luogo al quadro conclamato (Goodwin et al., 2007).

E' caratterizzata da sintomi psichici, somatici e comportamentali tipici. I sintomi psichici della sindrome maniacale investono sia la sfera affettiva sia quella cognitiva. Il sintomo nucleare è l'agitazione psicomotoria accompagnata da una alterazione dell'umore in senso euforico, Il paziente è allegro, entusiasta, vive in una condizione di benessere soggettivo tanto intenso quanto in genere immotivato dalle circostanze.

Per quanto concerne la sfera cognitiva, la sindrome maniacale si connota per un'accelerazione del corso del pensiero, tradotta da un linguaggio prolioso, ricco, rapido, cangiante e logorroico, espansivo e dal continuo spostarsi dei contenuti ideativi da un argomento all'altro, risultando dunque un pensiero caotico, improduttivo, sebbene il paziente soggettivamente viva una condizione di aumentata efficienza mentale. Quando è ai massimi livelli, l'accelerazione è tale che il fluire

continuo di idee invade lo spazio mentale del soggetto, facendolo sentire in balia di un incontrollabile flusso di pensieri sconnessi: la cosiddetta fuga delle idee. Si riscontra nondimeno un'alterazione marcata dell'attenzione, che si sposta continuamente da un soggetto all'altro, dando luogo a una estrema distraibilità che contribuisce in modo determinante alla sostanziale improduttività intellettuale del paziente, il quale manifesta anche difficoltà mnemoniche per quanto riguarda la capacità di memorizzare (deficit di fissazione) al punto di essere spesso incapace, al termine dell'episodio, di rievocare quanto accaduto durante lo stesso. Altro fenomeno tipico è la deformazione del giudizio su se stessi, nel senso di un'autostima patologicamente aumentata, che induce a una irrazionale fiducia in sé stessi e nelle proprie capacità: non è inusuale che il paziente si attribuisca particolari capacità sul piano fisico e intellettuale, possibilità sul piano sociale ed economico, in modo del tutto irrealistico. Nelle forme più severe il paziente perde totalmente la capacità di un corretto esame della realtà, giungendo a manifestare vere e proprie idee deliranti di grandezza (deliri megalomaniaci), perfettamente congrue con lo stato di esaltazione dell'umore, che assumono contenuti assurdi come nell'attribuzione di ascendenze nobili (delirio genealogico), poteri particolari (delirio di potenza), ruoli o poteri divini (delirio mistico-religioso) oppure quando sia convinto di aver fatto innamorare di sé altre persone (delirio erotomanico). Non di rado il delirio è incongruo con il tono dell'umore, essendo incentrato su idee persecutorie, fondate sulla convinzione di essere vittima di intenzioni ostili, di essere spiato, minacciato, di correre pericolo di vita etc. (delirio persecutorio). Talvolta sono presenti idee deliranti di influenzamento. Accanto ai deliri non raramente si manifestano allucinazioni, per lo più visive.

Sul piano somatico l'aumento delle energie è uno degli aspetti più salienti, che spiega come il paziente riesca a sostenere per settimane intere livelli di attività notevoli, senza apparente senso di fatica e con poche ore di riposo quotidiano. L'incremento dell'appetito è un aspetto comune che si traduce in un'alimentazione disordinata nei tempi e nei modi e negli orari di assunzione dei cibi. Nonostante l'aumentato apporto calorico, il peso corporeo tende alla diminuzione, verosimilmente

in conseguenza dell'aumentato consumo energetico. Comune è inoltre l'aumento della libido che si accompagna a una aumentata attività sessuale.

Come nella depressione, anche nella mania sono presenti alterazioni delle funzioni neurovegetative, espressione di un disturbo del sistema limbico-diencefalico: l'insonnia è una costante nello stato maniacale: il paziente tipicamente ha un diminuito bisogno di dormire e si risveglia durante la notte (insonnia centrale). Il paziente è logorroico: parla continuamente, utilizzando un gergo sguaiato, volgare e inusuale, nei casi estremi viene perso apparentemente ogni senso logico nel linguaggio, che finisce per apparire totalmente incoerente. Il paziente affetto da episodio maniacale mostra una mimica ed una gestualità particolarmente vivaci, l'aspetto appare vistoso. Estremamente comune è la disinibizione comportamentale, che si traduce sul piano delle relazioni interpersonali in atteggiamenti socialmente inappropriati, in comportamenti azzardati o francamente rischiosi oppure impulsivi, aggressivi, illegali. Uno degli aspetti più tipici dell'episodio maniacale è la tendenza a spese eccessive e inappropriate: il paziente senza tener conto della propria situazione finanziaria opera acquisti di beni di lusso e oggetti futili e inadatti al proprio stile di vita.

Ipomania

L'ipomania rappresenta una sintomatologia maniacale meno grave e intensa nella quale mancano i sintomi psicotici, non è richiesta l'ospedalizzazione ed è ridotta la compromissione sociale e lavorativa del paziente.

L'ipomania di per sé raramente porta il paziente alla richiesta di assistenza sanitaria; per diagnosticarla il medico deve quindi basarsi sull'anamnesi fornita dal soggetto o dai familiari (Coryell, 1996). L'alternanza di episodi ipomaniacali e depressivi caratterizza il disturbo bipolare II, che si differenzia dal disturbo bipolare I per l'assenza di episodi maniacali franchi o misti (American Psychiatric Association, 1994). Proprio per queste ragioni il disturbo bipolare II è quello associato a una durata di malattia non trattata più lunga, con conseguenti implicazioni sulla prognosi (Altamura et al., 2010).

Lo spettro dei disturbi bipolari

I disturbi dell'umore sono patologie tanto complesse e variabili da non poter essere semplicemente circoscritti nei due tipi fondamentali, unipolari e bipolari, così come previsti dai sistemi di classificazione internazionale. Infatti, in base alle evidenze cliniche, è possibile ipotizzare che le caratteristiche nucleari della patologia dell'umore si distribuiscono lungo un *continuum* ("spettro bipolare"). Per quanto concerne la dimensione affettiva, ai due estremi si collocano l'episodio depressivo maggiore e l'episodio maniacale separati dall'episodio misto che è caratterizzato dalla presenza di sintomi che soddisfano i criteri per entrambe le tipologie di episodio. Allo stesso modo, tra l'episodio misto e i due estremi della dimensione affettiva, si situano rispettivamente l'episodio depressivo con aspetti misti e l'episodio maniacale con aspetti misti.

Per quanto concerne la dimensione della gravità, a un estremo si trovano i temperamenti affettivi e da quello opposto i quadri conclamati quali depressione maggiore, disturbo bipolare I e II. Questi due estremi sono separati da quadri caratterizzati da una sintomatologia più attenuata: il disturbo distimico (la sintomatologia non soddisfa i criteri per l'episodio depressivo maggiore) e il disturbo ciclotimico (definito come rapida alternanza di episodi ipomaniacali e depressivi meno gravi rispetto a gli episodi definiti maggiori).

1.5 Ipotesi etiopatogenetiche

Sono state formulate diverse ipotesi etiopatogenetiche: i fattori implicati, che interagiscono tra loro nella genesi del disturbo, possono essere suddivisi in biologici, genetici e psicosociali/ambientali. In particolare, i fattori biologici, ai quali è dedicata gran parte degli studi presenti in letteratura, possono condizionare l'espressione genica e la risposta di un soggetto a fattori esterni come eventi stressanti di natura psichica, fisica o sociale.

In particolare, il sistema immunitario è stato da tempo indagato in pazienti con disturbi dell'umore, e nonostante le iniziali considerazioni riguardanti la ridotta funzionalità immunitaria nel disturbo depressivo, alcuni studi hanno evidenziato come possa essere invece presente un'attivazione del sistema immunitario, probabilmente correlata con la patogenesi dei disturbi depressivi (Maes, 1997/1999). A sostegno di tale ipotesi si potrebbe considerare il reperto, in pazienti depressi, di un'aumentata concentrazione plasmatica di citochine, di proteine di fase acuta, di chemochine e di molecole di adesione. Uno studio recente ha dimostrato che sia in soggetti depressi sia in quelli in fase maniacale è possibile osservare un incremento della produzione delle citochine proinfiammatorie, se paragonati a individui sani (O'Brien et al., 2006). Inoltre le citochine proinfiammatorie sono in grado di determinare una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, interferendo con il feedback negativo esercitato dai corticosteroidi circolanti: questo spiegherebbe le alterazioni ormonali osservate nei pazienti bipolari.

Recenti indagini sierologiche su pazienti affetti da episodio maniacale acuto hanno evidenziato una significativa riduzione di IgD e un aumento di IgG e IgG1. L'analisi delle altre proteine del siero ha mostrato inoltre un aumento dei livelli di C3, C6 (Wadee et al., 2002).

Inoltre, i pazienti maniacali acuti presentano livelli aumentati di anticorpi rivolti contro il peptide NR2, che è la subunità del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) parte del sistema glutammatergico, rispetto ai controlli sani. Questi livelli apparivano però innalzati solo in fase acuta, per poi tornare a valori pari ai controlli nel successivo follow-up di sei mesi (Dickerson et al., 2012), confermando il ruolo del sistema glutammatergico nella fisiopatologia e nel trattamento della mania acuta (Szabo et al., 2009).

Un recente studio ha confermato l'esistenza di un profilo genetico specifico correlato a citochine pro-infiammatorie in pazienti affetti da disturbi dell'umore. Le marcate differenze immunologiche associate a disturbo bipolare I, II e depressione maggiore suggerisce la presenza di meccanismi patogenetici differenti coinvolti nella suscettibilità ai diversi disturbi dell'umore (Clerici et al., 2009).

CAPITOLO 2

Principi di Trattamento

2.1 Aspetti generali

Il disturbo bipolare è notoriamente una patologia dal difficile trattamento, data la complessità dei sintomi e del decorso. L'esperienza in campo psichiatrico è essenziale per ottimizzare la terapia e favorire così un buon recupero dei pazienti: formulata la diagnosi, la programmazione del trattamento deve essere pianificata caso per caso, basandosi sulla valutazione di svariati aspetti clinici sia di tipo trasversale (sintomatologia corrente) che di tipo longitudinale (frequenza, polarità e gravità degli episodi di malattia pregressi), tenendo presente l'età del soggetto e le sue condizioni generali (Cassano et al., 1999).

Le conseguenze di una non corretta terapia sul decorso della malattia sono così ampie e invalidanti, quali ad esempio lo sviluppo di cronicità o rapida ciclicità, e le variabili da prendere in considerazione così numerose che, anche all'interno della stessa psichiatria, la cura del disturbo bipolare rappresenta un'ultra-specializzazione (Cassano, 1994).

Il trattamento dei disturbi bipolari prevede diverse fasi di intervento.

Le opzioni disponibili per il trattamento del disturbo bipolare comprendono l'uso di varie classi di farmaci quali: litio, antiepilettici, antipsicotici, antidepressivi (riservati alle fasi depressive più gravi) e psicoterapia sempre in combinazione con la terapia farmacologica (Sajatovic et al., 2005).

Gli episodi acuti maniacali o misti spesso costituiscono vere e proprie emergenze mediche tali da richiedere l'ospedalizzazione, necessaria per garantire l'appropriato trattamento e la rapida risoluzione dei sintomi. Gli episodi di polarità opposta, ovvero di depressione acuta bipolare, nonostante possano essere trattati anche ambulatorialmente e a domicilio, non devono considerarsi meno gravi poiché per tali evenienze sussiste lo stesso rischio di morbilità e mortalità presente nella depressione unipolare; uno stretto monitoraggio è necessario in caso di ideazione suicidaria: i

soggetti con disturbo bipolare in fase depressiva presentano la più alta incidenza di suicidio tra tutti i pazienti psichiatrici (Oquendo et al., 2000).

Poiché la principale caratteristica del disturbo bipolare è la sua periodicità, la strategia terapeutica deve prevedere non solo il trattamento del singolo episodio, ma anche l'introduzione di una terapia profilattica, o terapia di mantenimento, che consenta il controllo delle ricorrenze. La terapia di mantenimento nel disturbo bipolare ha inizio dopo la remissione completa dei sintomi dell'episodio acuto, depressivo o maniacale, e deve essere protratta per lungo periodo allo scopo di prevenire le ricorrenze di entrambe le polarità. Proprio nella fase di mantenimento i pazienti risultano poco motivati all'assunzione di farmaci perciò lo psichiatra deve mettere in atto interventi psicoeducazionali volti al miglioramento dell'adesione al trattamento farmacologico (Altamura e Mauri, 1985).

Storicamente il trattamento farmacologico di questa patologia ha inizio negli anni '60 con l'immissione in commercio negli USA dei sali di litio che ancora oggi rappresentano la prima scelta, in accordo con le maggiori linee guida internazionali. Tuttavia i loro effetti collaterali unitamente ad alcune limitazioni di prescrizione in popolazioni particolari e la necessità di costanti monitoraggi ematici ha visto sempre più affermarsi altri composti farmacologici quali opzioni terapeutiche di prima scelta, quali gli antipsicotici atipici.

A partire dall'introduzione della clorpromazina nella pratica clinica, gli antipsicotici tipici vengono utilizzati con buona risposta nel trattamento di pazienti con disturbo bipolare soprattutto in fase psicotica o in stato di agitazione psicomotoria. La clorpromazina, il primo composto di questa classe, è stato sintetizzato nel 1950 e ha contribuito a ridurre l'alto rischio di mortalità legato alle forme più gravi di malattia, consentendo altresì la riabilitazione sociale e la deistituzionalizzazione di questi pazienti (Perugi et al., 2002).

E' necessario rammentare che, sebbene queste molecole posseggano una notevole efficacia e velocità d'azione nel controllo in acuto della sintomatologia maniacale e di agitazione psicomotoria, (in misura nettamente maggiore rispetto al litio) non sembrano avere alcuna efficacia né durante le

fasi depressive né nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare, per la profilassi delle ricorrenze. Le linee guida suggerite dalle maggiori organizzazioni internazionali (APA e WHO) concordano rispetto all'utilizzazione di questi composti solo in forme resistenti e durante le fasi acute del disturbo bipolare.

L'introduzione nella pratica clinica degli antipsicotici atipici, ovvero l'insieme delle molecole che si contraddistinguono per minori effetti collaterali, soprattutto di tipo extrapiramidale, ha rappresentato un cambiamento decisivo nel trattamento dei disturbi dell'umore. Le particolari caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche hanno fatto di alcuni composti quali olanzapina, risperidone, quetiapina, e aripiprazolo degli strumenti dalla efficacia largamente riconosciuta, con un profilo di effetti collaterali favorevole e una tossicità comportamentale inferiore rispetto agli anti psicotici tipici, in particolare nell'impiego a lungo termine.

La definizione di antipsicotico atipico è stata sviluppata a partire dalle caratteristiche della clozapina: l'elemento centrale della atipicità, dal punto di vista clinico, è la proprietà di provocare effetti extrapiramidali nulli o in misura minore rispetto ai composti tipici e inoltre è da ricordare la minore induzione dell'iperprolattinemia. Tuttavia, non tutti i composti appartenenti alla classe degli Atipici posseggono le caratteristiche tipiche della clozapina: olanzapina e quetiapina pur avvicinandosi ne hanno solo alcune, mentre il risperidone non sembra possedere molte delle caratteristiche di atipicità, avvicinandosi maggiormente al profilo tipico.

Leucht e colleghi (Leucht et al., 2009) hanno concluso che i farmaci antipsicotici di seconda generazione non formano una classe omogenea, così come gli antipsicotici di prima generazione, per via delle differenze riguardo farmacodinamica, effetti avversi, efficacia e parametri farmacocinetici.

In generale il termine antipsicotici non sembra spiegare né le peculiarità di questa classe di farmaci in rapporto a quella più vecchia, né le differenze tra i vari composti facenti parte del raggruppamento, né le caratteristiche che li accomunano (Altamura, 2012).

L'aloiperidolo, il più rappresentativo tra i neurolettici, è caratterizzato da una elevata affinità per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D₂) mentre la clozapina, il primo tra degli antipsicotici atipici, è contraddistinto da una bassa affinità per lo stesso sottotipo recettoriale. È largamente riconosciuto che la percentuale di occupazione del recettore dopaminergico di tipo 2 è direttamente connesso sia alla risposta clinica sia alla comparsa di effetti secondari (Farde et al., 1996). A tale riguardo è ormai noto come una occupazione pari ad almeno il 65% dei recettori D₂ sia in grado di produrre un miglioramento clinico e allo stesso modo se la percentuale di occupazione non supera il 78% non sono attesi effetti secondari di tipo extrapiramidale (Kapur et al., 2000); inoltre, percentuali di occupazione recettoriali inferiori al 72% causerebbero soltanto incrementi di livelli di prolattina minimi (Daskalakis et al., 1998). La diversa cinetica di legame recettoriale, come per esempio la durata di occupazione del recettore, caratterizza le diversità esistenti sia tra antipsicotici tipici ed atipici sia tra le varie molecole facenti parte della classe dei composti atipici (Kapur et al., 2001).

La maggior parte dei composti atipici mostrano, riguardo il legame ai recettori 5-HT_{2a}, una percentuale di occupazione elevata, maggiore rispetto a quella per i D₂, evitando un peggioramento dei sintomi positivi e uno switch a fase depressiva. (Nyberg et al., 1997). Questa azione tuttavia non sembra rappresentare una condizione necessaria per l'atipicità e non è ancora chiaro se l'occupazione dei recettori 5-HT_{2a} eserciti azione protettiva sull'insorgenza di effetti extrapiramidali (Martinot et al., 1998).

Kapur e colleghi (Kapur et al., 2000) hanno proposto come la bassa affinità per i recettori D₂ sia di per sé una caratteristica sufficiente per definirne l'atipicità, superando le ipotesi precedenti, basate sulle differenti percentuali di occupazione di sistemi recettoriali diversi (5-HT_{2a}/D₂, D₄/D₂). Secondo tali autori, il meccanismo molecolare fondamentale per spiegare il fenomeno dell'atipicità sarebbe la rapidità di dissociazione da parte degli antipsicotici atipici del legame con il recettore D₂ ovvero la loro bassa affinità per questi recettori.

Posto quindi che la durata di occupazione di tali recettori sarebbe decisamente più breve da parte di clozapina rispetto ad aloiperidolo, sarebbe possibile spiegare l'assenza di effetti collaterali di tipo

extrapiramidale con composti simili al primo a differenza di altri che, come l'aloiperidolo, occuperebbero rapidamente i recettori dopaminergici di tipo 2 a livello striatale. (Burki et al., 2002; Saller et al., 2002). Lo stesso meccanismo spiegherebbe lo scarso incremento dei valori di prolattina da parte dei composti atipici a differenza di quelli tipici.

Ad oggi hanno indicazione per il trattamento dell'episodio maniacale tutti gli antipsicotici atipici in monoterapia o add on tranne il paliperidone per cui, tuttavia, vi sono dati di efficacia (Berwaerts et al., 2011). I vari composti atipici sono scelti in base a caratteristiche peculiari di ogni singola molecola, in quanto non presentano profili farmacodinamici, farmacocinetici e dunque di effetti collaterali simili.

A oggi l'indicazione riguardante l'uso di antipsicotici atipici, nella fase acuta, da parte di CPR (Clinical Practice Recommendation), CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) guidelines, WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) guidelines, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) guidelines, BAP (British Association for Psychopharmacology) guidelines è la seguente (Malhi GS et al., 2012): olanzapina(2000), risperidone (2003), quetiapina (2004), ziprasidone (2004), aripiprazolo (2004), lurasidone (2013), asenapina (2015), e cariprazina (2015) hanno ottenuto il consenso alla raccomandazione come monoterapia di prima scelta da parte dell'FDA.

L'efficacia della monoterapia con antipsicotici atipici nella prevenzione delle ricadute è sempre più supportata dall'esperienza clinica e dai dati presenti in letteratura.

La gestione del paziente bipolare si è radicalmente modificata nel corso degli anni: da una parte le conoscenze più approfondite sulla natura e sulla clinica del disturbo hanno permesso una sensibilizzazione maggiore dei clinici ad una diagnosi precoce con la conseguente riduzione della durata di malattia non trattata, che rappresentava un elemento prognostico sfavorevole; inoltre l'avvento di composti farmacologici sempre più maneggevoli e con minori effetti collaterali, ha comportato una maggiore adesione del paziente stesso alla terapia proposta, permettendo un netto miglioramento della qualità di vita. Altri elementi hanno contribuito a tale cambiamento e in

particolare, sul piano prima giuridico e poi sociale, a partire dal 1978 con l'entrata in vigore della legge n.180 che, rifacendosi ai presupposti teorici di Franco Basaglia fondati sul valore e sulla dignità della sofferenza psichica, sanciva il superamento della logica manicomiale tramite la chiusura degli ospedali psichiatrici, la deistituzionalizzazione dei pazienti e la creazione dei servizi territoriali. Le cure psichiatriche venivano quindi articolate in fase acuta all'interno degli ospedali civili, mediante la creazione di un reparto specialistico e sul territorio mediante i servizi ambulatoriali per la presa in carico dei pazienti che potevano dunque tornare ad essere immersi nel contesto sociale e non più isolati.

2.2 Principi di farmacocinetica e farmacodinamica

Le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diversi composti antipsicotici sono fondamentali per comprendere le possibili complicanze associate ad uno switch fra antipsicotici e dunque per permetterne una buona gestione. La principale peculiarità farmacodinamica degli antipsicotici è rappresentata dal blocco dei recettori dopaminergici D_2 post-sinaptici con conseguente riduzione dell'iperattività dopaminergica a livello mesolimbico, che si ipotizza essere alla base dell'insorgenza delle psicosi, della mania e dell'aggressività (Rossi, 2011). L'antagonismo dei recettori D_2 è la caratteristica comune degli antipsicotici, tuttavia vi sono differenze farmacodinamiche clinicamente rilevanti tra le varie molecole: ad esempio la diversa affinità di legame a livello dei recettori D_2 e l'antagonismo sui recettori serotoninergici $5HT_{2A}$ mostrata in particolare dagli antipsicotici atipici a differenza dei cosiddetti tipici (Stahl, 2013). Gli antipsicotici atipici, proprio per questa caratteristica farmacodinamica, provocano in misura minore la comparsa e l'intensità di eventi avversi, in particolare di effetti extrapiramidali (EPS) e iperprolattinemia, aspetti caratteristici degli antipsicotici di prima generazione. Relativamente all'affinità per i

recettori D₂ è possibile ipotizzare come una maggiore affinità a questo livello da un lato conferisca a un antipsicotico una maggiore incisività ed efficacia sui sintomi psicotici e maniacali, dall'altro vi sia un maggior rischio di effetti collaterali, in particolare se tale azione non è compensata da un maggior antagonismo sui recettori 5HT_{2A} (Spina et al., 2015). L'affinità per ulteriori sottotipi recettoriali tra cui quelli serotoninergici, alfa-adrenergici, istaminergici e muscarinici colinergici rappresenta una ulteriore differenza farmacodinamica. La Tabella I riassume le conseguenze cliniche di una maggiore attività agonista da parte delle diverse molecole per i vari sistemi recettoriali. In generale si nota come tra i composti atipici, clozapina, quetiapina e olanzapina, data l'elevata affinità per i recettori istaminergici, siano molecole associate a un maggior rischio di sonnolenza, sedazione e di aumento ponderale. Aripiprazolo e asenapina, meno affini per questi sistemi recettoriali, appaiono avere meno effetti collaterali. Allo stesso modo clozapina e olanzapina mostrano una maggiore azione anticolinergica rispetto a quetiapina, invece asenapina non mostra alcuna azione a tale livello comportando quindi minori rischi cardiovascolari e problemi cognitivi. Gli antipsicotici sono composti altamente lipofili, in genere assorbiti rapidamente e quasi completamente nel tratto gastrointestinale. La loro biodisponibilità varia notevolmente a causa dell'elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Gli antipsicotici sono infatti ampiamente metabolizzati a livello epatico, a opera di vari enzimi di ossidazione e coniugazione, prima di essere escreti prevalentemente per via renale. Nella pratica clinica le caratteristiche sopra descritte sono molto importanti al fine di evitare o affrontare in maniera corretta il rischio di effetti indesiderati anche da rebound, possibilità che si verifica ad esempio dopo l'interruzione di un antipsicotico a emivita breve e passaggio ad un antipsicotico a emivita più lunga (switch). Si ha un effetto rebound di tipo farmacodinamico quando i recettori in precedenza esposti per un periodo prolungato di tempo al blocco da parte di un determinato antipsicotico (con conseguente effetto di up-regulation) sono improvvisamente esposti al ligando endogeno per quel tipo di recettore (Lambert et al., 2007). Questo può avvenire alla sospensione di un antipsicotico o in fase di sostituzione rapida con un altro composto ad affinità minore nei confronti del recettore in questione. Gli effetti rebound che

cl clinicamente si evidenziano sono generalmente opposti a quelli dovuti al blocco recettoriale. Nella Tabella II sono riportati gli effetti clinici che più sovente si associano a sospensioni brusche di fmolecole con alte affinità per i recettori indicati: più un antipsicotico è affine ad uno specifico sistema recettoriale rispetto a quello che vi subentra, maggiore potrà essere il rischio di effetti tipici da rebound farmacodinamico (Fagiolini et al., 2011). In corso di switch tra antipsicotici si possono manifestare essenzialmente tre forme cliniche da rebound (Davis, 2008). La prima è quella da rebound dopaminergico, dovuta a ipersensibilità nei confronti della dopamina endogena, che si manifesta come psicosi o mania da super sensitività (per effetto sul sistema mesolimbico) oppure con discinesia (per azione sul sistema nigrostriatale). La diagnosi differenziale tra una recidiva di malattia e la comparsa di sintomatologia da supersensibilità si basa essenzialmente sul fatto che la recidiva si caratterizza per una insorgenza tardiva della sintomatologia, mentre nella psicosi da supersensibilità dopaminergica i sintomi insorgono subito dopo la sospensione del primo farmaco. La seconda tipologia di rebound è quello istaminergico, sovente si verifica in caso di sospensione improvvisa di un antipsicotico con una potente azione anti istaminergica, come ad esempio clorpromazina, clozapina, quetiapina e olanzapina. Questi composti hanno un'affinità relativa per i recettori H1 circa cento volte maggiore rispetto ad asenapina (sono associati a maggiore sonnolenza); posto che il blocco del recettore H1 è connesso ad un effetto ansiolitico, sedativo, ipnoinducente e di incremento ponderale, una rapida sospensione di uno di questi antipsicotici per interruzione del trattamento o per switch ad altra molecola potrebbe causare l'insorgenza di agitazione, ansia e insonnia, oltre a EPS ed acatisia. Il terzo tipo di rebound è quello colinergico, possibilità che si concretizza quando si interrompe un antipsicotico con una potente azione di blocco colinergico, come nel caso di clozapina, olanzapina e quetiapina: sono gli stessi farmaci che possono determinare il rebound di tipo istaminergico. Anche in questo caso, il repentino cambio di antipsicotico, per eccessiva stimolazione del recettore M1 (centrale) provocherebbe sintomi tipo agitazione, insonnia, confusione, ansia, scialorrea, EPS e acatisia; in aggiunta, per eccessiva stimolazione dei recettori M₂₋₄ (periferici) potrebbe insorgere una sorta di flu-like syndrome, con

diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope (Albert et al., 2015). Clozapina e olanzapina sono gli antipsicotici con affinità più spiccata per i recettori di tipo colinergico e si pensa che tale caratteristica sia una delle ragioni per cui interruzioni del trattamento o switch da queste molecole (in particolare da clozapina) siano processi che richiedono tempi più lunghi e maggiori accortezze cliniche (Mori et al., 2004).

Tabella I. Effetti del blocco dei recettori durante lo switch (tratto da Correll, 2010)

Recettore	Effetti blocco
D ₂	Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressione, EPS/acatisia, discinesia tardiva, aumento della prolattina
α_1 -adrenergico	Ipotensione posturale, vertigini, sincope
α_2 -adrenergico	Antidepressivo, aumento della vigilanza, aumento della pressione arteriosa
H ₁	Ansiolitico, sedazione, induzione del sonno, aumento di peso, anti-EPS/acatisia
M ₁ centrale	Memoria, capacità cognitive, bocca secca, anti-EPS/acatisia
M ₂₋₄ periferico	Visione sfuocata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione
5-HT _{1A}	Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia
5-HT _{2A}	Anti-EPS/acatisia, antipsicotico (?)
5-HT _{2C}	Aumento di appetito/peso (?)

Tabella II. Possibili effetti da sospensione/rebound in caso di switch (tratto da Correll, 2010)

Recettore	Possibili effetti da sospensione / rebound
D ₂	Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione
α ₁ - adrenergico	Tachicardia, ipertensione
α ₂ - adrenergico	Ipotensione
H ₁	Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia
M ₁ centrale	Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia
M ₂₋₄ periferico	Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope
5-HT _{1A}	Ansia, EPS/acatisia
5-HT _{2A}	EPS/acatisia, psicosi (?)
5-HT _{2C}	Riduzione dell'appetito (?)

CAPITOLO 3

Parte dei dati raccolti in questo capitolo sono il risultato del mio progetto di Dottorato e saranno inclusi in un manoscritto dedicato alla revisione della letteratura sul tema “quetiapina e infiammazione” di cui sto completando la stesura per poterlo inviare, entro l’autunno, prima del completamento del mio percorso di Dottorato, ad una rivista internazionale per la pubblicazione.

Evidenza degli effetti antiinfiammatori degli antipsicotici

3.1 Stato dell'arte sulle potenzialità terapeutiche degli effetti antiinfiammatori dei maggiori farmaci antipsicotici: rilevanza clinica

Le proprietà antiinfiammatorie degli antipsicotici di prima e di seconda generazione hanno acquisito interesse con il tempo principalmente per due ragioni: una è stata la necessità di escludere un effetto sostanziale dei neurolettici sui livelli di citochine o sulla produzione di citochine nel siero dei pazienti affetti da disturbo bipolare, al fine di differenziare tra l'attività immunitaria di tipo infiammatorio e gli effetti della terapia. La seconda ragione si basava sulla speculazione che l'effetto principale degli antipsicotici sui sistemi dei neurotrasmettitori non fosse solo dovuta alla loro azione terapeutica ma anche alla loro azione antiinfiammatoria.

Data l'ipotesi sempre più validata di una componente neuro infiammatoria nella patogenesi di questo tipo di disturbo, un crescente interesse scientifico è rivolto al possibile effetto antiinfiammatorio degli agenti farmacologici utilizzati nel trattamento dei disturbi affettivi proprio sulla base delle ipotesi eziopatogenetiche di questi disturbi psichiatrici (Song et al., 2011).

Esiste inoltre un'evidenza scientifica riguardo l'attività antiinfiammatoria degli Antipsicotici Atipici utilizzati nel trattamento dei disturbi affettivi, comprovata dalla riduzione e da un determinato andamento clinico dei marker infiammatori quali proteina c reattiva (PCR) e velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), contestualmente alla risoluzione del quadro clinico (Liu et al., 2004; Dickerson et al., 2015)

Studi in vitro evidenziano come agenti antipsicotici modulino l'attivazione immunitaria (Baumeister et al., 2015) e la risposta infiammatoria, con meccanismi tuttavia ancora in larga parte

non chiari. In particolar modo esistono evidenze riguardanti olanzapina, clozapina, quetiapina e il suo metabolita norquetiapina (Fernandez et al., 2011; Jaehne et al., 2015).

Studi recenti, inerenti alcune di queste molecole antipsicotiche, hanno evidenziato come i livelli plasmatici di IL-6 e IFN- γ noti agenti pro infiammatori vengano fortemente ridotti in corso di trattamento farmacologico, mentre i livelli plasmatici di altre citochine a nota azione antiinfiammatoria quale ad esempio IL-10, risultino incrementati (Halaris et al., 2013; Sugino et al., 2016).

In una recente metanalisi del 2016 Goldsmith e colleghi hanno messo in luce come soggetti affetti da disturbo bipolare in fase acuta abbiano manifestato alterazioni a carico del profilo ematico immunologico, in particolare elevati livelli di citochine pro infiammatorie e attivazione delle cellule T e come in seguito, il trattamento con farmaci antipsicotici, abbia condotto ad una diminuzione dei medesimi parametri contemporaneamente ad un incremento di altri fattori quali citochine ad azione antiinfiammatoria (Goldsmith et al., 2016).

Inoltre, in una review del 2012, viene messa in luce la capacità degli antipsicotici, in particolare di quelli di seconda generazione, di ridurre maggiormente i componenti infiammatori iniziali delle vie di segnalazione neuro infiammatorie (McNamara, 2012).

La grande eterogeneità dei dati presenti nei sempre più numerosi studi sembrerebbe indicare la capacità degli antipsicotici, in particolare di quelli atipici, di influenzare i livelli di citochine circolanti e sembrerebbe essere possibile supporre che gli antipsicotici atipici abbiano un effetto immunomodulante e non antiinfiammatorio strecto sensu (Volker et al., 2013).

Gli effetti sul sistema immunitario, da parte di questi farmaci, sembrerebbero infatti ribilanciare parzialmente lo squilibrio immunologico (Muller, 2010) che è ritenuto essere tra le cause della genesi di alcuni disturbi psichiatrici, ivi incluso il disturbo bipolare.

Non tutte le molecole facenti parti del gruppo degli antipsicotici atipici sono state investigate in egual misura rispetto i loro possibili effetti antiinfiammatori, l'interesse più recente è rivolto alla quetiapina.

3.2 La quetiapina

La quetiapina è stata sviluppata nel 1985 e approvata per uso medico negli Stati Uniti nel 1997. È un antipsicotico atipico utilizzato per il trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e del disturbo depressivo maggiore (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013). Nel disturbo bipolare la quetiapina viene utilizzata per il trattamento di episodi acuti sia depressivi che maniacali e per il trattamento di mantenimento (NICE, 2017). Nell'ottobre 2008, la FDA ha approvato questo composto come il primo farmaco in monoterapia per il trattamento di entrambi gli episodi associati alla malattia bipolare (FDA Guidance Documents, 2008). Dal punto di vista farmacologico la quetiapina è un antagonista dopaminergico, serotoninergico e adrenergico ed è un potente antistaminico con alcune proprietà anticolinergiche; si lega fortemente ai recettori della serotonina dove agisce anche come agonista parziale dei recettori 5-HT_{1A} (Guzman F. et al., 2013). Recentemente è stato ipotizzato che questa molecola potesse avere non solo la comprovata efficacia nel trattamento di sindromi psichiatriche quali schizofrenia, disturbo bipolare, disturbi depressivi maggiori, ma anche di avere un possibile effetto antinfiammatorio (Jaehne et al., 2015), che potrebbe essere importante proprio nel trattamento degli aspetti infiammatori e quindi etiologici di queste patologie.

Visto il crescente interesse per i possibili effetti antiinfiammatori di questa molecola da parte della comunità scientifica, abbiamo condotto una ricerca approfondita al riguardo che ha generato una proposta di review di cui viene allegato la versione in bozza al presente lavoro di tesi (**Allegato 1**) e che intendo completare in vista della discussione di questo progetto di Dottorato.

CAPITOLO 4

I dati raccolti in questo capitolo sono il risultato del mio progetto di Dottorato e saranno inclusi in un manoscritto che è in preparazione per la sottomissione ad una rivista internazionale per la pubblicazione

Ruolo degli antipsicotici atipici nella diminuzione dei livelli ematici di marker infiammatori in pazienti affetti da disturbo bipolare

4.1 Scopo e metodi dello studio

Lo scopo principale dello studio che è stato svolto nel corso del dottorato è stato quello di evidenziare come i farmaci antipsicotici atipici usati nel trattamento dei pazienti affetti da disturbo bipolare (episodi depressivi, episodi maniacali o stati misti), a dosaggio terapeutico secondo linee guida internazionali, potessero avere attività antiinfiammatorie sulla base degli studi presenti in letteratura scientifica e sopra citati.

Il mio progetto è stato svolto arruolando, dal gennaio 2016 a marzo 2017 in maniera consecutiva 50 soggetti affetti da tale patologia e afferenti alla Clinica Psichiatrica Cantonale di Mendrisio. Essi sono stati valutati all'ingresso (T0) dopo tre (T1) e dopo sei (T2) settimane di trattamento con farmaci antipsicotici, sia dal punto di vista clinico mediante scale psicopatologiche in etero somministrazione (Montgomery-Asberg Depression Scale – MADRAS per la sintomatologia depressiva, Young Mania Rating Scale – YMRS per la sintomatologia maniacale, Clinical Global Impression – CGI per la gravità del quadro clinico e Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS per la sintomatologia psichiatrica) e dal punto di vista biochimico mediante esami ematici di routine (ivi compresi parametri infiammatori quali proteina C reattiva (PCR) e velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES) oltre a conta leucocitaria con formula.

In aggiunta a questo, in ulteriori 15 pazienti, arruolati da ottobre 2017 a maggio 2018, ai medesimi tempi di visita è stata valutata l'abilità della quetiapina, in base ai dati presenti in letteratura e sopra descritti, di modificare i livelli plasmatici di alcune citochine quali IL-6, IL-10 e IFN γ , oltre ai medesimi parametri clinici e biochimici considerati per i precedenti pazienti.

In questo capitolo della tesi riporterò i principali risultati ottenuti dallo studio e le tabelle

complessive dei dati raccolti (che per brevità non compariranno nel lavoro *in extenso*) con una discussione complessiva; allego inoltre la versione non ancora definitiva del manoscritto che sto preparando e che intendo sottomettere per la pubblicazione (**Allegato 2**).

4.2 Risultati

I 65 pazienti arruolati nello studio, le cui caratteristiche cliniche sono presentate nella **tabella III a**, hanno assunto un trattamento antipsicotico atipico costituito da diverse molecole durante tutta la durata dello studio: 29 pazienti hanno assunto quetiapina, mentre 11 olanzapina, 10 risperidone, 10 aripiprazolo e 5 asenapina sulla base della differente presentazione del quadro clinico.

I parametri biochimici considerati nello studio quali eritrociti, conta leucocitaria con formula, TSH, glicemia e creatinina misurati all'arruolamento (T0), dopo tre (T1) e dopo sei (T2) settimane di trattamento antipsicotico non si sono modificati in maniera significativa, ad eccezione dei livelli glicemici che sono aumentati sia dopo tre sia dopo sei settimane di trattamento (**tabella III b**).

Dalle analisi statistiche abbiamo osservato un miglioramento clinico in tutti i pazienti: ciò significa una riduzione del punteggio globale di ogni scala psicopatologica di valutazione considerata. Nello specifico CGI e BPRS hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa non solo dopo sei (T2) ma anche dopo tre (T1) settimane di trattamento mentre MADRAS e YMRS si sono ridotte in maniera significativa dopo sei settimane (T2) di trattamento. Tuttavia, comparando gli effetti di una singola molecola sulla risposta clinica mostrata, non sono state individuate differenze statisticamente significative.

Per quanto concerne i parametri infiammatori in esame, elevati valori di PCR rispetto ai parametri di riferimento, erano già presenti all'ingresso (T0) e prima dell'inizio del trattamento antipsicotico: infatti al T0 il valore medio dei livelli di PCR nei pazienti arruolati era pari a 14.4 ± 9.6 mg/L in

confronto ai valori di riferimento del laboratorio analisi, pari a 0-3 mg/L.

Tale valore ha mostrato, nel corso del trattamento farmacologico, un trend in diminuzione già alla seconda visita (T1) per poi normalizzarsi dopo sei settimane di trattamento (T2) (**Figura I, Pannello A**).

Al contrario la media dei valori di VES al T0 pari a 10.9 ± 8 mm/h risultava già nell'intervallo di normalità secondo i riferimenti del laboratorio di analisi (0-15 mm/h). Questi valori non hanno subito variazioni significative in corso e al termine del trattamento (**Figura I, Pannello B**).

Alla luce dell'andamento dei parametri clinici, biochimici e infiammatori raccolti per il primo gruppo di 50 pazienti, presentati nella **Tabella IV a**, si è proceduto mediante ulteriore suddivisione dei dati in base alla molecola antipsicotica somministrata al fine di valutare se vi fossero delle differenze statisticamente significative di variazione dei parametri in studio, proprio sulla base del differente composto farmacologico. In altre parole è stato verificato se una molecola in particolare, rispetto alle altre in studio, modificasse in misura maggiore i parametri biochimici e infiammatori analizzati. I dati sono presentati nella **Tabella IV c**.

Dalle analisi non sono risultate differenze statisticamente significative, motivo per il quale per la seconda fase dello studio è stato scelto di approfondire la capacità antiinfiammatoria di una singola molecola antipsicotica, nello specifico la quetiapina, sulla base di dati recenti presenti in letteratura.

In questo secondo gruppo di pazienti, i cui dati clinici e laboratoristici sono elencati in **Tabella IV b**, tutti in trattamento con quetiapina a differente dosaggio in base alla presentazione clinica, e valutati ai medesimi tempi del precedente gruppo (dopo tre e sei settimane dall'arruolamento) si è deciso di indagare in maniera più approfondita l'assetto infiammatorio, mediante ulteriori marker specifici quali interleuchina IL-6, IL-10 e IFN- γ , al fine di valutare meglio la possibile azione antiinfiammatoria del farmaco, in accordo a quanto riportato da recenti studi.

Nel gruppo dei 15 pazienti, quindi, oltre ai medesimi parametri valutati per il precedente gruppo, si sono monitorati gli andamenti delle citochine sopra descritte.

Dall'analisi dei dati risulta che i livelli plasmatici di IL-6 si sono ridotti sia dopo tre (T1) sia dopo sei (T2) settimane di trattamento, con una significatività statistica tra T2-T0 (**Figura 2, Pannello A**). Al contrario non sono state osservate variazioni statisticamente significative dei livelli di IL-10 o di IFN- γ in corso e dopo trattamento antipsicotico, come risulta evidente dalla **Figura 2, pannelli B e C**.

Sono state successivamente indagate le possibili correlazioni tra risposta clinica, trattamento antipsicotico e marker infiammatori, come illustrato nelle **Tabella Va-e**. Abbiamo constatato una correlazione diretta tra risposta clinica (misurata mediante le scale YMRS e BPRS) e i livelli plasmatici di PCR dopo sei settimane (T2) di trattamento farmacologico, tuttavia dopo aver applicato la correzione di Bonferroni, è risultata statisticamente significativa solo la correlazione tra BPRS e PCR (**Figura 3, pannelli A e B**). Al contrario non abbiamo trovato nessuna correlazione tra le altre scale psicopatologiche (MADRAS e CGI) e la variazione dei livelli di PCR (**Figura 3, pannelli C e D**).

In aggiunta a quanto detto, non sono state individuate correlazioni tra le variazioni dei livelli di VES e la risposta clinica al trattamento antipsicotico, così come nessuna correlazione è stata apprezzata tra le variazioni dei livelli di IL-6, IL-10 and IFN- γ e la risposta clinica, sia dopo tre (T1) sia dopo sei (T2) settimane di trattamento.

Di seguito vengono presentate le tabelle dei dati che hanno permesso di elaborare le figure; inoltre sono anche riportate tabelle che, sono state raggruppate e presentate più concise nel lavoro per la pubblicazione, che viene allegato *in extenso* (**Allegato 2**) nella versione attuale (manoscritto in preparazione).

4.3 Tabelle e figure

Questa sezione è relativa ai dati raccolti durante lo svolgimento dello studio: parte di questi dati saranno inclusi nel manoscritto che è in preparazione: quelli che sono qui di seguito presentati sono in versione completa ed estesa e comprendono tutti i dati raccolti

Tabella III a. Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio (tabella presentata nel manoscritto in preparazione)

	Total	group 1	group 2
number of Patients (n)	65	50	15
Age (years; mean \pm SD)	40 \pm 14	41 \pm 15	36 \pm 14
Gender (F/M)	40/25	31/19	9/6
Smokers (F/M)	29/20	23/15	6/5
alcohol (F/M)	10/13	8/10	2/3
Drug treatment			
Olanzapine (n)	/	11	/
Asenapine (n)	5	5	/
Quetiapine (n)	29	14	15
Risperidon (n)	10	10	/
Aripiprazole (n)	10	10	/

Tabella III b. Parametri biochimici e conta leucocitaria nel gruppo totale dei pazienti arruolati da gennaio 2016 a maggio 2018 (tabella presentata nel manoscritto in preparazione). I risultati sono presentati come media \pm D.S.

* = $p < 0.001$ vs T0.

	T0	T1	T2
Biochemical parameters			
(mean\pmSD)			
Creatinine (mg/dl)	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	1.0 \pm 0.9
TSH (mUI/ml)	2.0 \pm 0.9	2.1 \pm 1.3	2.0 \pm 0.9
Glycemia (mg/dl)	78.8 \pm 9.0	80.4 \pm 8.5*	82.0 \pm 8.5*
Blood cell count (mean\pmSD)			
RBC (10^6 cell/ml)	5.1 \pm 0.3	5.1 \pm 0.4	5.1 \pm 0.3
WBC (10^6 cell/ml)	8.9 \pm 1.2	8.9 \pm 1.2	8.7 \pm 1.6
Ly (10^6 cell/ml)	1.8 \pm 0.4	1,7 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4
Ne (10^6 cell/ml)	6.1 \pm 1.1	6.0 \pm 1.3	5.9 \pm 1.1

Le tabelle IV a e b sono presentate nella versione completa, come raccolte per i due studi

Tabella IV a. Parametri clinici, biochimici ed infiammatori ai tre tempi di studio del gruppo di pazienti arruolati dal gennaio 2016 a marzo 2017. I risultati sono presentati come media \pm D.S; i valori di riferimenti per i parametri biochimici e le rispettive unità di misura sono riportate in parentesi.

Numero di pazienti: 50	T0	T1	T2
MADRAS	9.9 \pm 11	5.7 \pm 7	3 \pm 3.7
YMRS	14 \pm 13	3.9 \pm 5	4 \pm 8
CGI	3.7 \pm 1	2.2 \pm 1	2 \pm 1
BPRS	83.6 \pm 27	67.4 \pm 20	56.3 \pm 17
Eritrociti (4.5-5.9 $10^6/\text{mm}^3$)	5.1 \pm 0.3	5.12 \pm 0.36	5.11 \pm 0.33
Globuli bianchi (3.6-10 $10^6/\text{mm}^3$)	8.6 \pm 1.2	8.82 \pm 1.26	8.61 \pm 1.22
Neutrofili (1.9-8.0 $10^6/\text{mm}^3$)	6 1. \pm 1	5.8 \pm 1.26	5.75 \pm 1.11
Linfociti (0.9-5.2 $10^6/\text{mm}^3$)	1.9 \pm 0.2	1,72 \pm 0.39	1.69 \pm 0.4
Creatinina (0.5-1.2 mg/dl)	0.8 \pm 0.2	0.84 \pm 1.56	1 \pm 1.03
TSH (0.3-4 mUI/ml)	2 \pm 0.9	2.15 \pm 1.29	2 \pm 0.86
Glicemia (60-99 mg/dl)	78.6 \pm 8.9	80.27 \pm 8.56	80.53 \pm 8.62
PCR mg/l (0-3 mg/L)	14.6 \pm 10	5.1 \pm 4.5	2 \pm 2.7
VES mm/h (0-15 mm/h)	10 \pm 8	7.6 \pm 7.4	6.7 \pm 8

Tabella IV b. Parametri clinici, biochimici ed infiammatori ai tre tempi di studio del gruppo di 15 pazienti arruolati da ottobre 2017 a maggio 2018. I risultati sono presentati come media \pm D.S; i valori di riferimenti per i parametri biochimici e le rispettive unità di misura sono riportate in parentesi.

Numero di pazienti: 15	T0	T1	T2
MADRAS	15.1 \pm 14.6	7.8 \pm 7.9	4.1 \pm 4.1
YMRS	15.8 \pm 18.9	8.3 \pm 16.1	5.1 \pm 11.5
CGI	4.5 \pm 1.1	3.1 \pm 1	2 \pm 0.6
BPRS	97.5 \pm 31.6	76.5 \pm 20.7	64.3 \pm 17.7
Eritrociti (4.5-5.9 $10^6/mm^3$)	5.2 \pm 0.3	5.2 \pm 0.3	5.1 \pm 0.3
Leucociti (3.6-10 $10^6/mm^3$)	9.1 \pm 1	9.2 \pm 1	8.99 \pm 0.9
Neutrofili (1.9-8.0 $10^6/mm^3$)	6.4 \pm 1.2	6 \pm 1.2	6.3 \pm 1.2
Linfociti (0.9-5.2 $10^6/mm^3$)	1.6 \pm 0.4	1.6 \pm 0.4	1.56 \pm 0.4
Creatinina (0.5-1.2 mg/dl)	0.9 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2
TSH (0.3-4 mUI/ml)	1.8 \pm 0.9	1.8 \pm 0.8	1.8 \pm 0.8
Glicemia (60-99 mg/dl)	79.5 \pm 9.8	80.3 \pm 8.6	80.5 \pm 8.6
PCR mg/l (0-3 mg/L)	14.1 \pm 8.6	5.5 \pm 3.8	2 \pm 2.2
VES mm/h (0-15 mm/h)	13.6 \pm 7.9	11.5 \pm 6.4	11.4 \pm 6
IL-6 (pg/ml)	8.6 \pm 5.01	5.6 \pm 3.5	4.7 \pm 1.9
IL-10 (pg/ml)	15.1 \pm 5.8	14.9 \pm 6	12.7 \pm 4
IFN γ (IU/ml)	1.6 \pm 1	1.5 \pm 0.9	1.3 \pm 0.6

La tabella IV c raggruppa i dati per singola molecola.

Parametri clinici, biochimici e infiammatori ai tre tempi di studio, suddivisi in base alla molecola somministrata. I risultati sono presentati come media \pm D.S

Farmaco	Parametri clinici	T0	T1	T2
Olanzapine	MADRAS	4.4 \pm 4.1	2.8 \pm 3.1	1.6 \pm 2.1
	YMRS	29 \pm 29.9	18.2 \pm 26	11.8 \pm 19.4
	CGI	3.6 \pm 1.8	2.2 \pm 1.3	2 \pm 0.7
	BPRS	73.2 \pm 33.5	57.6 \pm 25.3	44.4 \pm 6.4
	Eritrociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)	5.1 \pm 0.4	5.1 \pm 0.4	5 \pm 0.4
	Leucociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)	8.9 \pm 1.2	8.8 \pm 1.2	8.6 \pm 1.1
	Neutrofili (n) ($10^{X6}/mm^3$)	6 \pm 0.9	5.9 \pm 0.9	5.8 \pm 0.9
	Linfociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)	1.8 \pm 0.5	1.7 \pm 0.5	1.7 \pm 0.5
	Creatinina (mg/dl)	0.97 \pm 0.2	0.97 \pm 0.2	0.97 \pm 0.2
	TSH (mUI/ml)	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.7	1.7 \pm 0.8
	Glicemia (mg/dl)	83.6 \pm 6.9	88 \pm 5.3	91.4 \pm 5
	PCR (mg/l)	11.6 \pm 7.6	3 \pm 3.2	1.4 \pm 1.8
	VES (mm/h)	14.4 \pm 11	9.6 \pm 7.4	7.8 \pm 6
	Asenapine	MADRAS	15.7 \pm 9.7	10 \pm 7.2
YMRS		19 \pm 15.6	6.3 \pm 8.4	2.7 \pm 3.1
CGI		4.7 \pm 1.5	3.3 \pm 1.5	1.7 \pm 0.6
BPRS		107.7 \pm 41.5	80.7 \pm 24.4	70 \pm 23.1
Eritrociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)		5.1 \pm 0.2	5.1 \pm 0.2	5.2 \pm 0.2
Leucociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)		8.9 \pm 2	9.1 \pm 1.8	8.8 \pm 2
Neutrofili (n) ($10^{X6}/mm^3$)		6.1 \pm 1.5	5.9 \pm 1.6	5.8 \pm 1.8
Linfociti (n) ($10^{X6}/mm^3$)		1.7 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4
Creatinina (mg/dl)		0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2
TSH (mUI/ml)		2.1 \pm 0.7	2.1 \pm 0.7	2.1 \pm 0.7
Glicemia (mg/dl)		72 \pm 8.2	73 \pm 8.4	74,2 \pm 5
PCR (mg/l)		11.6 \pm 7.6	3 \pm 3.2	1.4 \pm 1.8
VES (mm/h)		15.3 \pm 13.3	15 \pm 11.8	15.7 \pm 11.6
Quetiapine (14)		MADRAS	14.2 \pm 15.8	4.6 \pm 5.4
	YMRS	6.9 \pm 6.9	1.9 \pm 2.6	1.1 \pm 1.4

	CGI	3.6 ± 0.9	2.3 ± 0.9	1.8 ± 0.5
	BPRS	79.3 ± 27.1	61.8 ± 17.6	54 ± 16.3
	Eritrociti (n) (10 ^{X6} /mm ³)	5.2 ± 0.4	5.2 ± 0.4	5.2 ± 0.3
	Leucociti (n) (10 ^{X6} /mm ³)	9 ± 1.1	8.7 ± 1.3	8.7 ± 1.1
	Neutrofili (n) (10 ^{X6} /mm ³)	6 ± 1.1	5.9 ± 1.1	5.8 ± 1.1
	Linfociti (n) (10 ^{X6} /mm ³)	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4
	Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 1.2	0.9 ± 1.2	0.9 ± 1.2
	TSH (mUI/ml)	2.2 ± 0.9	2.2 ± 0.9	2.2 ± 0.9
	Glicemia (mg/dl)	79.6 ± 9.6	80.6 ± 8.6	82.6 ± 7.7
	PCR (mg/l)	12 ± 4.8	4.8 ± 3.8	0.7 ± 1
	VES (mm/h)	7.7 ± 5	6.5 ± 5.4	5.5 ± 5.7
Risperidone	MADRAS	4.3 ± 2	2.3 ± 1.2	1.3 ± 0.8
	YMRS	10.5 ± 6.4	4.5 ± 3.5	2.3 ± 1.6
	CGI	3.5 ± 1	2.7 ± 1	1.7 ± 0.8
	BPRS	63.3 ± 17.7	55 ± 12	44 ± 8.4
	Eritrociti (10 ^{X6} /mm ³)	5.1 ± 0.2	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3
	Leucociti (10 ^{X6} /mm ³)	8.9 ± 1.1	8.9 ± 1.3	8.7 ± 1.3
	Neutrofili (10 ^{X6} /mm ³)	6 ± 1.1	5.8 ± 1.1	5.5 ± 1
	Linfociti (10 ^{X6} /mm ³)	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2
	Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
	TSH (mUI/ml)	2 ± 1	2.8 ± 2.4	2 ± 1
	Glicemia (mg/dl)	75.1 ± 8.3	76.1 ± 8.3	77.5 ± 5.8
	PCR (mg/l)	12 ± 4.8	4.8 ± 3.8	0.7 ± 1
	VES (mm/h)	7.7 ± 5	6.5 ± 5.4	5.5 ± 5.7
Aripiprazole	MADRAS	5.3 ± 6.7	3.3 ± 4.6	1.5 ± 2.7
	YMRS	15.3 ± 12.5	7.8 ± 13.4	5 ± 12.6
	CGI	3.4 ± 1.2	2.4 ± 1.1	1.5 ± 0.8
	BPRS	67.8 ± 28.6	55 ± 20	46 ± 12
	Eritrociti (10 ^{X6} /mm ³)	5 ± 0.3	4.9 ± 0.2	5 ± 0.3
	Leucociti (10 ^{X6} /mm ³)	8.8 ± 1.2	9.1 ± 1.1	8.7 ± 1.2
	Neutrofili (10 ^{X6} /mm ³)	6.3 ± 1.2	6.1 ± 1.3	6.1 ± 1.2
	Linfociti (10 ^{X6} /mm ³)	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.5
	Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2

	TSH (mUI/ml)	1.9 ± 0.8	2 ± 0.8	1.9 ± 0.7
	Glicemia (mg/dl)	77 ± 7.4	78.8 ± 5.9	79.3 ± 8.1
	PCR (mg/l)	11.6 ± 7.6	3 ± 3.2	1.4 ± 1.8
	VES (mm/h)	8.1 ± 6.3	7.8 ± 6.3	7.6 ± 6.4
Quetiapine 15	MADRAS	15.1 ± 14.6	7.8 ± 7.9	4.1 ± 4.1
	YMRS	15.8 ± 18.9	8.3 ± 16.1	5.1 ± 11.5
	CGI	4.5 ± 1.1	3.1 ± 1	2 ± 0.6
	BPRS	97.5 ± 31.6	76.5 ± 20.7	64.3 ± 17.7
	Eritrociti (10 ^{X6} /mm ³)	5.2 ± 0.3	5.18±0.3	5.14±0.3
	Leucociti (10 ^{X6} /mm ³)	9.1 ± 1	9.21±0.99	8.98±0.93
	Neutrofili (10 ^{X6} /mm ³)	6.4 ± 1.2	6.03±1.17	6.28±1.17
	Linfociti (10 ^{X6} /mm ³)	1.6 ± 0.4	1.61±0.42	1.55±0.4
	Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.83±0.21	0.86±0.21
	TSH (mUI/ml)	1.8 ± 0.9	1.82±0.84	1.83±0.85
	Glicemia (mg/dl)	79.5 ± 9.8	80.27±8.56	80.53±8.62
	PCR (mg/l)	14.1 ± 8.6	5.5 ± 3.8	2 ± 2.2
	VES (mm/h)	13.6 ± 7.9	11.5 ± 6.4	11.4 ± 6

Tabella Va e Vb: studio complessivo

Tabella Va. Analisi delle correlazioni tra risposta al trattamento antipsicotico e valori di VES.

SCALE DI VALUTAZIONE CLINICA	Pts (n)	r ²	P
MADRAS	65	0.01383	0.3509
YMRS	65	0.009891	0.4306
CGI	65	0.03245	0.1510
BPRS	65	0.0019	0.7302

Tabella V b. Analisi delle correlazioni tra risposta al trattamento antipsicotico e valori di PCR.

SCALE DI VALUTAZIONE CLINICA	Pts (n)	r ²	P
MADRAS	65	0.03446	0.1387
YMRS	65	0.07477	0.0275
CGI	65	0.02235	0.2346
BPRS	65	0.1469	0.0016

Tabella Vc - Ve: studio quetiapina

Tabella V c. Analisi delle correlazioni tra risposta al trattamento con quetiapina e valori di IL-6.

SCALE DI VALUTAZIONE CLINICA	Pts (n)	r ²	P
MADRAS	15	0.1955	0.0989
YMRS	15	0.1117	0.2233
CGI	15	0.04553	0.4451
BPRS	15	0.2301	0.704

Tabella V d. Analisi delle correlazioni tra risposta al trattamento con quetiapina e valori di IL-10.

SCALE DI VALUTAZIONE CLINICA	Pts (n)	r ²	P
IL-10/MADRAS	15	0.0511	0.4175
IL-10/YMRS	15	0.1323	0.1827
IL-10/CGI	15	0.0133	0.6824
IL-10/BPRS	15	0.0137	0.6778

Tabella Ve. Analisi delle correlazioni tra risposta al trattamento con quetiapina e valori di IFN- γ .

SCALE DI VALUTAZIONE CLINICA	Pts (n)	r ²	P
IFN- γ /MADRAS	15	0.2209	0.0711
IFN- γ /YMRS	15	0.01243	0.6924
IFN- γ /CGI	15	0.0309	0.5303
IFN- γ /BPRS	15	0.3471	0.0208

La risposta clinica e i parametri infiammatori sono espressi come variazione dei valori dopo 6 settimane di trattamento (T2) rispetto al momento del reclutamento (T0) ($\Delta = T2 - T0$). r²: coefficiente di regressione lineare.

Figura 1. Livelli di PCR (Pannello A) e VES (Pannello B) in pazienti affetti da disturbo bipolare trattati con antipsicotici atipici all'arruolamento (T0) e dopo 3 (T1) e 6 (T2) settimane di trattamento con antipsicotico. I risultati sono presentati come media \pm D.S. ** = $P < 0.001$ vs T0; # = $P < 0.05$ vs T1.

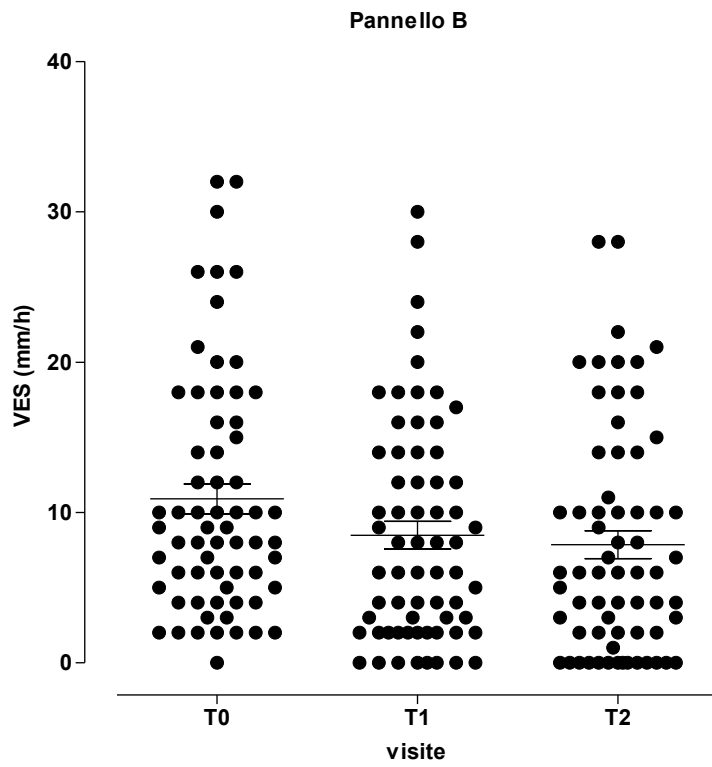
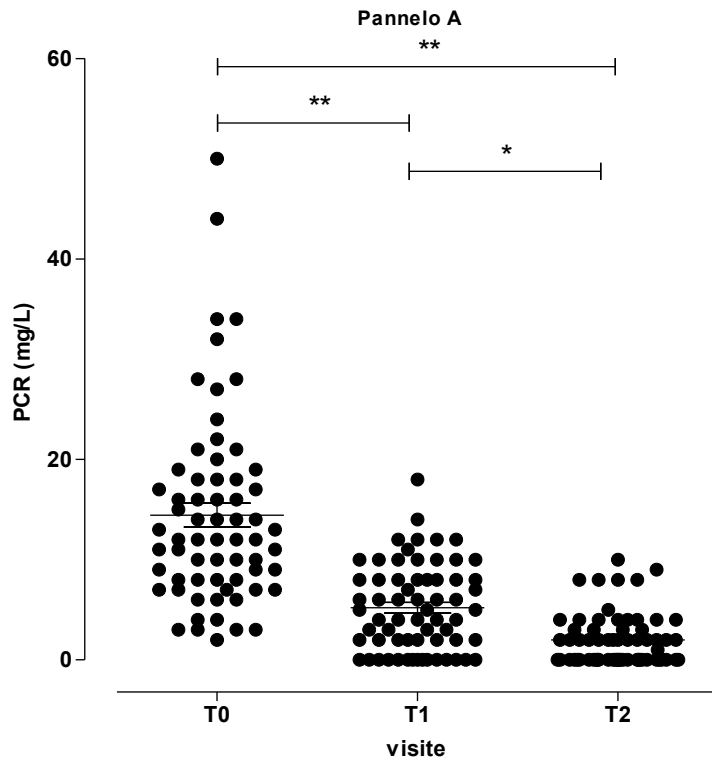


Figura 2. Livelli plasmatici di IL-6 (Pannello A), IL-10 (Pannello B) and IFN- γ (Pannello C) in pazienti affetti da disturbo bipolare all'arruolamento (T0) dopo 3 (T1) e 6 (T2) settimane di trattamento con antipsicotico. I risultati sono presentati come media \pm D.S. * = P < 0.05 vs T0.

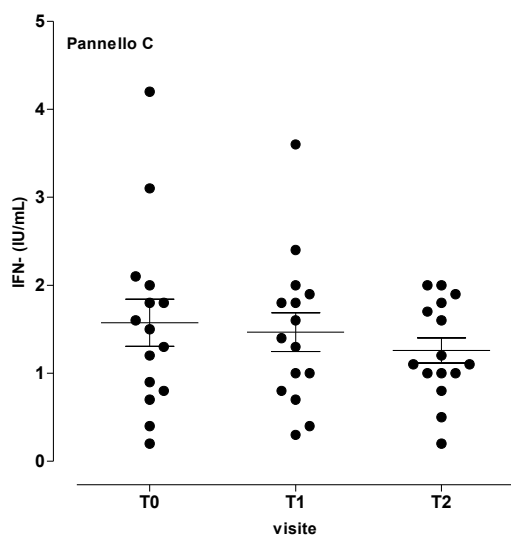
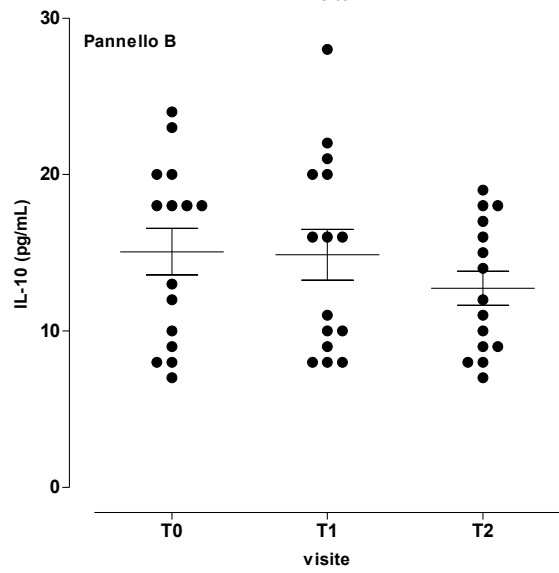
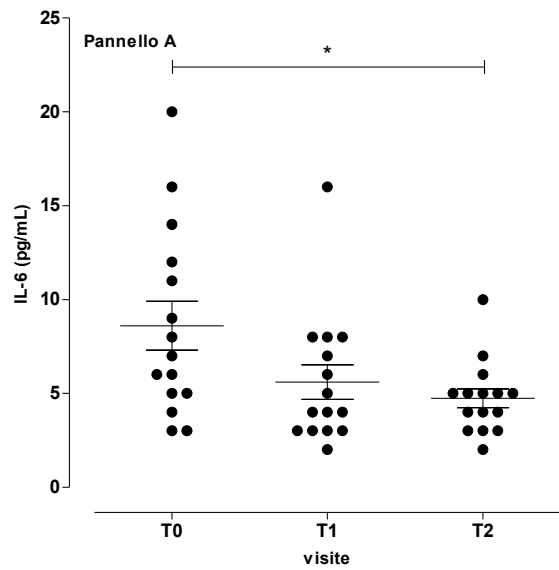


Figura 3 A. Correlazione tra risposta clinica al trattamento antipsicotico, valutato mediante scala BPRS (espresso come delta T2-T0) e livelli di PCR (espresso come delta T2-T0). I dati sono presentati come regressione lineare della correlazione, con un intervallo di confidenza pari al 95%.

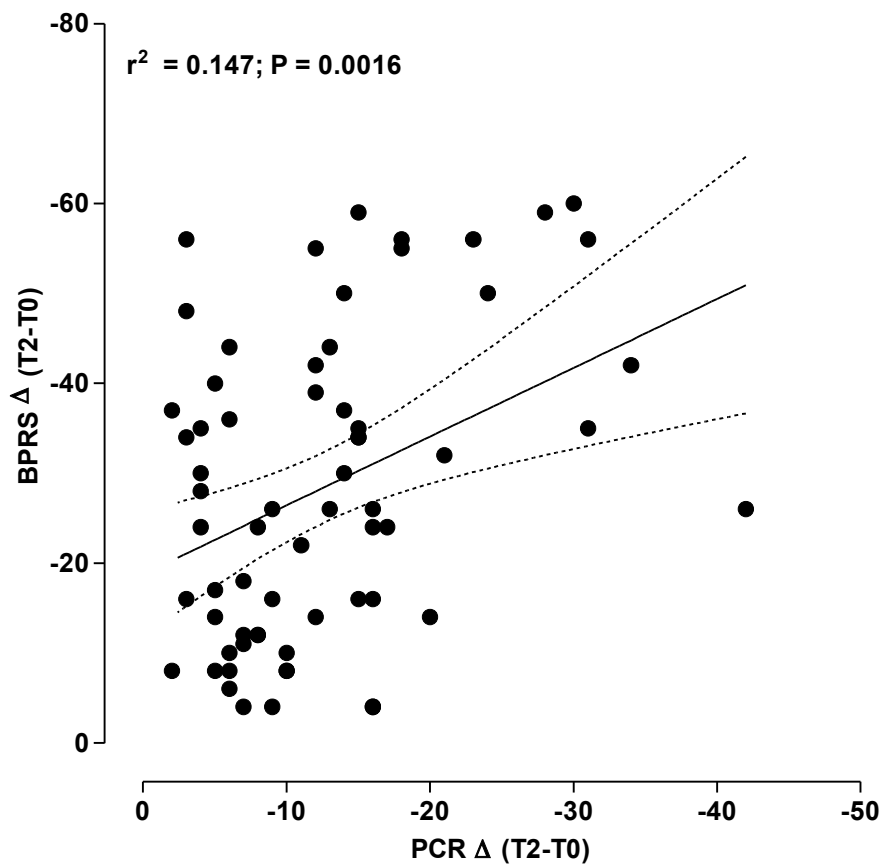


Figura 3 B. Correlazione tra risposta clinica al trattamento antipsicotico, valutato mediante scala YMRS (espresso come delta T2-T0) e livelli di PCR (espresso come delta T2-T0). I dati sono presentati come regressione lineare della correlazione, con un intervallo di confidenza pari al 95%.

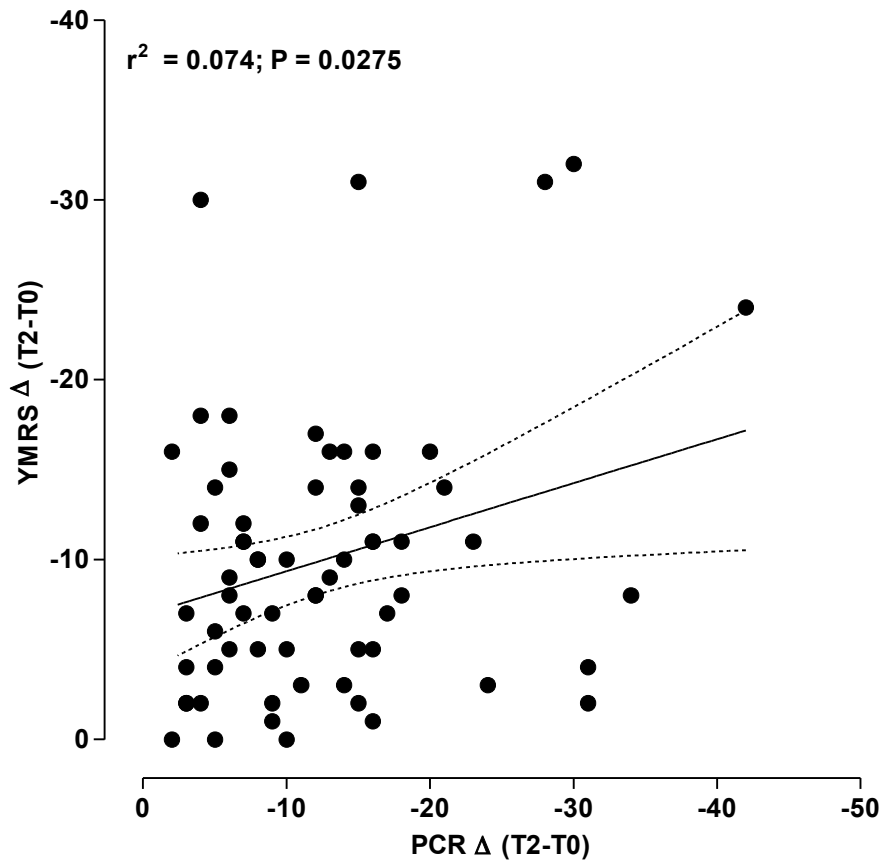


Figura 3 C. Correlazione tra risposta clinica al trattamento antipsicotico, valutato mediante scala MADRAS (espresso come delta T2-T0) e livelli di PCR (espresso come delta T2-T0). I dati sono presentati come regressione lineare della correlazione, con un intervallo di confidenza pari al 95%.

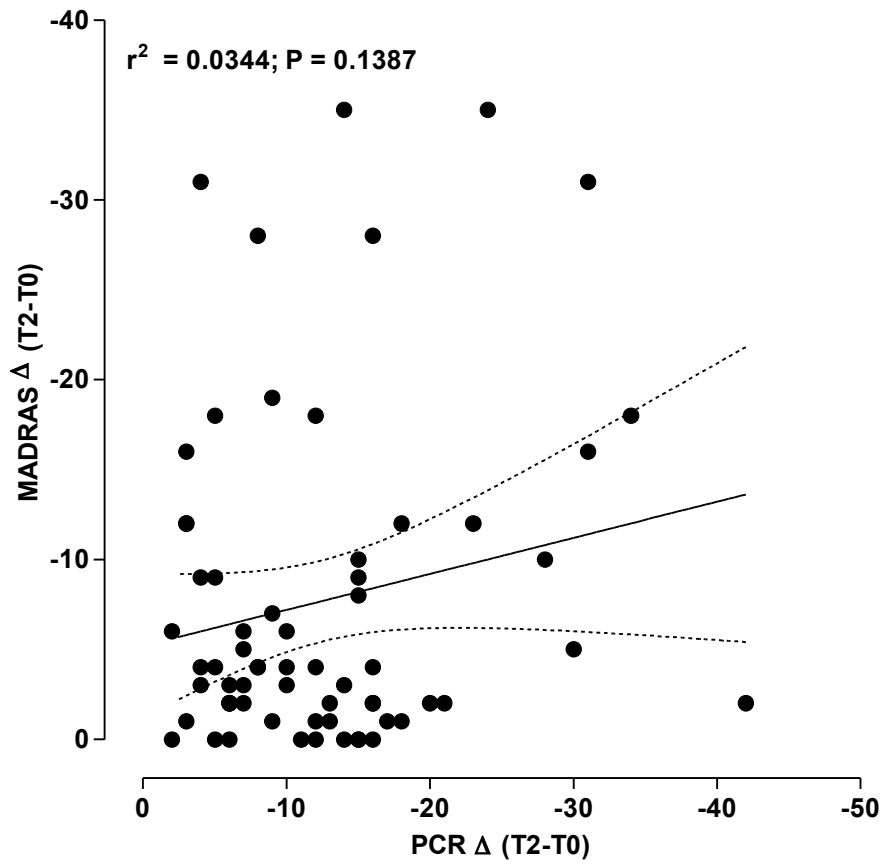
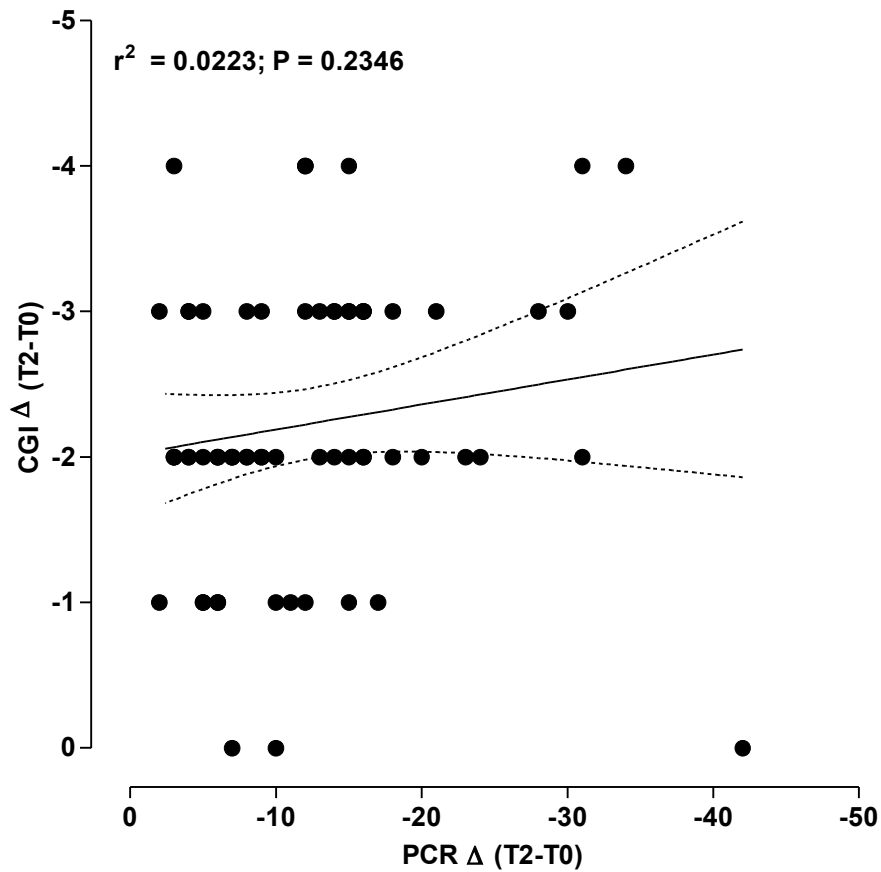


Figura 3 D. Correlazione tra risposta clinica al trattamento antipsicotico, valutato mediante scala CGI (espresso come delta T2-T0) e livelli di PCR (espresso come delta T2-T0). I dati sono presentati come regressione lineare della correlazione, con un intervallo di confidenza pari al 95%.



4.4 Conclusione dello studio

I risultati del presente studio mostrano come il trattamento con farmaci antipsicotici atipici non solo migliori i sintomi clinici ma riduca anche gli indici infiammatori nei pazienti con disturbo bipolare, infatti abbiamo evidenziato come il trattamento farmacologico abbia determinato un miglioramento clinico per tutti i 65 pazienti arruolati nello studio. In particolare, per le scale psicopatologiche di valutazione MADRAS e YMRS, abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei sintomi dopo 6 settimane di trattamento, mentre per CGI e BPRS abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei sintomi dopo 3 e 6 settimane di trattamento. I nostri dati dunque confermano, come riportato da numerosi studi clinici soprattutto studi randomizzati e controllati verso placebo (McIntyre et al., 2005; Vieta et al., 2008; Cruz et al., 2010), l'efficacia di questi farmaci nel trattamento dei pazienti affetti da disturbo bipolare, ossia il loro miglioramento clinico.

Per quanto riguarda gli effetti dei farmaci antipsicotici sui parametri infiammatori considerati nel nostro studio come PCR ed VES, abbiamo constatato come 3 settimane di trattamento antipsicotico abbiano ridotto significativamente i livelli plasmatici di PCR, con un'ulteriore riduzione dopo 6 settimane di trattamento.

Inoltre, i nostri risultati, che mostrano livelli plasmatici elevati di PCR nei pazienti rispetto ai soggetti sani al momento dell'arruolamento, sono in accordo con studi precedenti condotti da Dickerson e colleghi e che hanno trovato livelli di PCR più alti in 229 pazienti bipolari rispetto a 280 soggetti di controllo (Dickerson et al., 2015). Al contrario, il trattamento farmacologico non modifica i valori di VES, che risultavano già essere nell'intervallo di normalità nei pazienti al momento dell'arruolamento.

Come discusso in precedenza, il disturbo affettivo bipolare ha un forte background infiammatorio e le evidenze derivanti da numerosi studi suggeriscono il ruolo centrale dei meccanismi immuno-infiammatori a livello cerebrale e periferico nell'eziopatogenesi di questa malattia (Song et al., 2011; Halaris et al., 2013; Altamura et al., 2014). Diversi studi hanno dimostrato come i farmaci antipsicotici atipici, usati in questa patologia, possiedano attività anti-infiammatoria e in particolare

sembra che durante il trattamento con questi farmaci, oltre a un miglioramento generale delle condizioni cliniche dei pazienti, si osservi anche una riduzione di alcuni parametri infiammatori (Haring et al., 2015; Martinez et al., 2016).

Abbiamo approfondito in particolare il ruolo di un farmaco antipsicotico atipico, la quetiapina, alla quale è stata recentemente attribuita la proprietà non solo di mostrare efficacia nel disturbo bipolare, ma anche di avere un possibile effetto antiinfiammatorio (Jaehne et al., 2015).

E' noto dalla letteratura come il disturbo affettivo bipolare sia associato ad un incremento dei livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-6 (Lam et al., 2004; Janelidze et al., 2011; Wysokiński et al., 2015). In aggiunta Haring e colleghi hanno scoperto che i livelli di alcuni indici infiammatori erano significativamente ridotti in questo tipo di pazienti, dopo il trattamento farmacologico, rispetto ai livelli precedenti all'assunzione dei farmaci (Haring et al., 2015). A tale riguardo viene riportata in letteratura la riduzione dei livelli plasmatici di IL-6 parallelamente al miglioramento clinico (Kim et al., 2007) e per quanto riguarda le citochine anti-infiammatorie, come ad esempio IL-10, viene evidenziato come i livelli plasmatici siano aumentati solo nella fase iniziale del disturbo (Kauer et al., 2009).

In particolare, considerando la quetiapina tra i vari antipsicotici atipici usati per trattare questa patologia, recenti studi clinici mostrano una riduzione dei livelli plasmatici di IL-6 e interferone (IFN)- γ dopo il trattamento, mentre i livelli di altre citochine con un'azione antinfiammatoria come IL -10 appaiono aumentati (Sugino et al., 2016).

I nostri risultati supportano queste osservazioni, infatti, abbiamo constatato una riduzione del livello plasmatico di IL-6 dopo 6 settimane di trattamento con quetiapina ed inoltre abbiamo riscontrato una riduzione dei livelli plasmatici di IFN- γ durante il trattamento, sebbene senza raggiungere un significatività statistico. Al contrario, non abbiamo rilevato alcuna modifica significativa per la citochina antinfiammatoria IL-10. Non possiamo escludere che queste discrepanze (ovvero la non significatività statistica per i valori IFN- γ e IL-10) possano essere dovute al basso numero di soggetti arruolati nello studio.

Approfondendo l'analisi dei risultati, abbiamo appurato una correlazione significativa tra la risposta ai trattamenti antipsicotici (remissione dei sintomi valutata mediante la scala BPRS), espressa come differenza nel punteggio prima e dopo il trattamento farmacologico e la riduzione dei livelli plasmatici di PCR. Questo risultato ha particolare forza all'ipotesi del ruolo importante svolto dall'infiammazione in questa patologia: parallelamente al miglioramento dei sintomi anche i livelli di PCR diminuiscono, dato che supporta l'ipotesi di un ruolo antiinfiammatorio di questi farmaci. Questo risultato tuttavia non è stato confermato utilizzando le altre scale psicopatologiche considerate (YMRS, MADRAS e CGI). Ciò probabilmente poiché la scala BPRS consente una valutazione clinica globale del disturbo bipolare considerando in maniera oggettiva tutti i sintomi, mentre YMRS e MADRAS valutano rispettivamente solo la sintomatologia maniacale e depressiva, mentre la CGI è strettamente correlata alle esperienze del clinico e fornisce una valutazione più soggettiva. Alla luce di ciò non sorprende che il valore di BPRS possa essere meglio correlato con gli effetti del trattamento, quali la variazione degli indici infiammatori, rispetto ad altre scale psicopatologiche.

Siamo consapevoli dei possibili limiti presentati da questo studio: in particolare il ridotto numero di pazienti arruolati (soprattutto per la valutazione dei livelli plasmatici di citochine) e la scelta arbitraria delle citochine stesse incluse nello studio. Tuttavia, a tal proposito, le citochine sono state scelte sulla base della recente letteratura che sottolinea come da una parte IL-6 e IFN- γ siano considerate tra le più importanti citochine pro-infiammatorie nel disturbo bipolare (Fiedorowicz et al., 2014) mentre, tra le principali citochine con attività antinfiammatoria, IL-10 è nota non solo per essere coinvolta in questa patologia ma appare anche correlata al miglioramento clinico dei pazienti affetti (Kunz et al., 2011).

Siamo fiduciosi che questo studio esplorativo / pilota possa essere confermato mediante ulteriori ricerche volte a valutare in modo specifico questi aspetti della malattia, includendo un numero maggiore di soggetti.

In ogni caso i risultati ottenuti consentono di identificare una stretta correlazione tra trattamento antipsicotico, miglioramento clinico e miglioramento della risposta infiammatoria: infatti in corso di trattamento antipsicotico, per tutti i soggetti arruolati nello studio, abbiamo osservato una correlazione significativa tra miglioramento clinico ed alcuni degli indici infiammatori.

Comprendere il ruolo dei farmaci antipsicotici nella modulazione dei processi infiammatori potrebbe migliorare l'uso di questi farmaci nella pratica clinica, sia fornendo un possibile marker per identificare eventuali sottogruppi di pazienti con ridotta risposta al farmaco, sia consentendo l'identificazione di nuovi target e nuove terapie nel disturbo bipolare, oltre a rafforzarne l'ipotesi etiopatogenetica di una sempre più riconosciuta componente infiammatoria.

CAPITOLO 5

Conclusioni del progetto di tesi

5.1 Conclusione

In questo progetto di tesi è stata illustrata la complessità del disturbo bipolare: se ne è ripercorsa la storia a partire da quando fu riconosciuto come entità nosografica a sé stante, sino alle più recenti acquisizioni in campo etiopatogenetico e farmacoterapico. Ad oggi è noto che vari fattori, tra cui quelli biologici, genetici e ambientali, interagiscono tra loro portando all'attenzione del clinico quadri patologici estremamente variegati e spesso misconosciuti da molto tempo. Queste caratteristiche peculiari e tipiche del disturbo in oggetto si riflettono direttamente in strategie terapeutiche sempre più innovative e volte al miglioramento della sintomatologia clinica mediante l'impiego di farmaci con minori effetti secondari, tali da poter così permettere ai pazienti una qualità di vita nettamente superiore al passato.

Ne sono un esempio i composti appartenenti alla classe degli antipsicotici atipici, un insieme di molecole differenti ma accomunate dalla caratteristica di avere una minore affinità per i recettori dopaminergici a vantaggio dei sottotipi serotoninergici. Tali composti, ormai divenuti di prima scelta grazie alla loro comprovata efficacia e maneggevolezza mostrata nel corso degli ultimi anni, sono stati oggetto di un crescente interesse scientifico rivolto al loro possibile effetto antiinfiammatorio, proprio in considerazione dell'ipotesi sempre più validata dalla letteratura scientifica internazionale di una importante componente neuroinfiammatoria in questo tipo di disturbo. Sono state illustrate le evidenze presenti in letteratura a favore di alcuni marker infiammatori (proteina c reattiva, velocità di sedimentazione eritrocitaria, alcune citochine quali IL-6, IL-10, IFN- γ) e del loro ruolo / andamento nelle fasi del disturbo bipolare.

Proprio basandoci sull'evidenza scientifica riguardo l'attività antiinfiammatoria degli antipsicotici atipici, comprovata dalla riduzione e da un determinato andamento clinico di alcuni marker

infiammatori contestualmente alla risoluzione del quadro clinico, abbiamo indagato il ruolo di questi composti inizialmente considerando quattro molecole differenti e successivamente approfondendo quello della quetiapina, visto il crescente interesse per questa molecola, rispetto ad altre, da parte della comunità scientifica.

I risultati del presente studio ci hanno permesso di evidenziare come il trattamento farmacologico, senza differenza tra le molecole in studio, abbia determinato unitamente ad un miglioramento clinico per tutti i 65 pazienti arruolati, anche una riduzione significativa dei parametri infiammatori. La correlazione esistente tra la risposta ai trattamenti antipsicotici e la riduzione dei livelli plasmatici di PCR da particolare forza all'ipotesi del ruolo centrale svolto dall'infiammazione nel disturbo affettivo bipolare: parallelamente al miglioramento dei sintomi anche i livelli di PCR diminuiscono, dato che supporta l'ipotesi di un ruolo antiinfiammatorio di questi farmaci.

Benché il numero dei pazienti arruolati fosse esiguo e la scelta dei parametri infiammatori inclusi nello studio limitata, l'approfondimento delle conoscenze inerenti la quetiapina, tramite la realizzazione della review, e lo sviluppo stesso del progetto di ricerca che è esitato nella stesura del manoscritto ha permesso di comprendere meglio il ruolo dei farmaci antipsicotici nella modulazione dei processi infiammatori.

Ciò, oltre a rafforzare l'ipotesi etiopatogenetica di una sempre più riconosciuta componente infiammatoria, potrebbe consentire l'identificazione di nuovi target e terapie di questa patologia psichiatrica che oggi e sempre più risulta essere una sfida nella pratica clinica quotidiana del clinico a cui è richiesto un costante e continuo aggiornamento in merito.

CAPITOLO 6

Altri progetti seguiti durante il corso di dottorato

Durante il mio progetto di Dottorato sono stato coinvolto anche in altri progetti che sono stati condotti presso la Clinica che ho frequentato per lo svolgimento del progetto di tesi e che hanno generato pubblicazioni su riviste internazionali e abstract per partecipazioni a convegni internazionali, qui di seguito elencati.

- Preve M, Bolla E, Godio M, Suardi NE, Traber R, Colombo R. The role of medical condition in perplexity inside psychotic mixed states in bipolar disorder: case series and literature review. *European Psychiatry*, Vol. 33, March 2016, S338. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid
- Godio M, Preve M, Suardi NE, Bolla E, Colombo R, Traber R. Quetiapine XR reduce impulsivity and dissociation in a sample of alcoholic patient. *European Psychiatry*, vol 33, March 2016, S376-S377. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid
- Preve M, Mula M, Degrate A, Suardi NE, Godio M, Colombo R, Traber R. Suicidal plan and dissociation. *European Psychiatry*, vol. 33, March 2016, S329-S330. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid
- Preve M, Salvatore P, Mula M, Favaretto E, Godio M, Traber R, Colombo R. Towards a redefinition of dissociative spectrum dimensions inside Capgras and misidentification syndromes in bipolar disorder: case series and literature review. *European Psychiatry*, vol 33, March 2016, S131. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid
- Suardi NE, Preve M, Godio M, Bolla E, Colombo R, Traber R. Misuse of pregabalin: case series and literature review. *European Psychiatry*, vol. 33, March 2016, S312. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid

- Preve M, Godio M, Suardi NE, Traber R, Colombo R. Psychotic mixed state in bipolar I disorder due to neurosyphilis: case report and literature review” European Psychiatry, vol 33, March 2016, S413-141. European Congress of Psychiatry (EPA). 12-15 March 2016, Madrid
- Preve M, Godio M, Suardi NE, Moor AR, Bolla E, Colombo R, Traber R. A Cervical Dystonia Successfully Treated With Tetrabenazine” Journal of Alzheimer’s Parkinsonism & Dementia, Nov 2017.
- Buoli M, Esposito CM, Godio M, Caldiroli A, Serati M, Altamura AC. Have antipsychotics a different speed of action in the acute treatment of mania? A single-blind comparative study. J Psychopharmacol. 2017 Dec;31(12):1537-1543
- -Preve M, Godio M, Suardi NE, Colombo R, Traber R. Dissociative amnesia due to acute alcohol intoxication during SSRIs (Fluoxetine) treatment: Tree case report and literature review” European Psychiatry, vol.48, Mar 2018, S371. 3-6 March 2018, Nice
- Preve M, Godio M, Suardi NE, Colombo R, Traber R. Efficacy of pregabalin in cocaine dependence: Case series and literature review” European Psychiatry, vol. 48, Mar 2018, S372. 3-6 March 2018, Nice
- Preve M, Godio M, Suardi NE, Colombo R, Traber R. Promethazine and diazepam in agitation in bipolar disorder with cocaine dependence” European Psychiatry, vol. 48, Mar 2018, S677. 3-6 March 2018, Nice

CAPITOLO 7

Riferimenti bibliografici

1. Altamura AC, Buoli M, Albano A, Dell'Osso B. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010; 25(3):172-9.
2. Altamura AC, Mauri M. Plasma concentrations, information and therapy adherence during long-term treatment with antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*, 1985; 20(6):714-16.
3. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Angst J. A brief History of bipolar disorder. *J Bipolar Disord*. 1997; 1: 31-6.
5. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998; 50(2-3):143-51.
6. Angst J. *Zur Aetiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie*. Springer, 1966 Berlin.
7. Baumeister D et al. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Aug 14.
8. Becker G, Berg D, Lesch KP, et al. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001; 4(1):21-31.
9. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *Journal of affective disorders*, 2012; vol 138, Issue 3:247-258
10. Bowden CL, Sarabia F. Diagnosing manic-depressive illness in adolescents. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 263-9.

11. Cai Y, Kuang W, Guo T, Cognitive function of unipolar and bipolar depression. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 2012; 37(11):1152-5.
12. Camardese G, Pizi G, Marino. Immune-inflammatory response changes in patients with major depressive disorder. *Giorn Ital Psicopat*. 2011;17:396-403
13. Cassano GB *Manuale di Psichiatria* . UTET , 1994.
14. Cassano GB (a cura di). *Disturbi dell'umore*. UTET,1999.
15. Clerici M, Arosio B, Mundo E, Cattaneo E, Pozzoli S, Dell'osso B, Vergani C, Trabattoni D, Altamura AC. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr*. 2009 Aug;14(8):419-25
16. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.
17. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:9-20.
18. Coryell W. Bipolar II disorder: a progress report. *J Affect Disord*. 1996; 41: 159-62.
19. Cruz N et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
20. Davis JM, Leucht S. Commentary on strategies for switching antipsychotics. *BMC Med* 2008;6:18.
21. Dickerson F, Katsafanas E, Schweinfurth LA, Savage CL, Stallings C, Origoni A, Khushalani S, Lillehoj E, Yolken R. Immune alterations in acute bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep; 132(3): 204- 10.
22. Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Origoni A, Khushalani S, Yolken R. Antibodies to the glutamate receptor in mania. *Bipolar Disord*. 2012; 14: 547–553.
23. Fagiolini A, Rossi A, Canas F. Switching among anti- psychotics in everyday clinical practice. *Postgrad Med* 2011;123:135-59.
24. Falret JP. De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternance régulière de la manie et de la mélancolie. *Bull Acad Nat Med*, 1851, Paris.

25. Fernandez E, Miller B, Garcia-Rizo C, Bernardo M, Kirkpatrick B. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J. Clin Psychopharmacol.* 2011
26. Fiedorowicz J, Prossin A, Johnson P, Christensen G, Magnotta V, Wemmie J. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015 Nov 15; 187: 172–178.
27. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016 Dec;21(12):1696-1709
28. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* New York, Oxford University Press, 1990
29. Guzman, F. Mechanism of Action of Quetiapine. Psychopharmacology Institute. 2013 Jan.
30. Halaris A, Leonard BE: inflammation in Psychiatry. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2013, vol 28
31. Haring L, Koido K, Vasar V, Leping V, Zilmer K, Zilmer M, Vasar E. Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients. *Schizophr Res.* 2015 Dec; 169(1-3):22-9.
32. Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry,* 1994; 151: 1-31.
33. Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Jawahar MC, Baune BT. The effect of the antipsychotic drug quetiapine and its metabolite norquetiapine on acute inflammation, memory and anhedonia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Aug; 135:136-44.
34. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry,* 2000; 61 (Suppl 9): 47-51.
35. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immune* 2011; 25:335-339.
36. Kapur S, Roy P. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level

- associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158:311-314
37. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25:161-166
38. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: New directions and new challenges. *Ann Rev Med* 2001; 52:503-517
39. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: result from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
40. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: result from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
41. Kim H, Bang J, Chang HW, Kim JY, Park KU, Kim SH, Lee KJ, Cho CH, Hwang I, Park SD, Ha E, Jung SW. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 2012. 678, 55–60
42. Kleist K. Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1953; 125: 526-54.
43. Kraepelin E, 1883. *Compendium Der Psychiatrie*, 1. Auflage. Abel, Leipzig.
44. Krauer M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 May;12(4):447-58.
45. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, Belmonte-de-Abreu PS, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Gama CS. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.33 no.3 Sept. 2011 Mar.
46. Lam RW, Song C. Does neuroimmune dysfunction mediate seasonal mood changes in winter

depression? *Med Hypotheses* 2004; 63:567-573

47. Lambert TJ. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 6):10-3.
48. Leonhard K, Die Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie, Berlin 1957
49. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
50. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol.* 2004 May; 150(1-2):116-22.
51. Mahli GS, Tanious M, Berk M. Mania: Diagnosis Treatment Recommendations. *Curr Psychiatry Rep*, 2012; 14:676-686
52. Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, Diaz FJ, Garcia-Bueno B, Rodriguez-Jimenez R. BDNF and NGF signalling in early phases of psychosis: relationship with inflammation and response to antipsychotics after 1 year. *Schizophr Bull.* (2016) 42:142–51.
53. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowsky SM. Mania, psychosis and antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 14-26.
54. McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66 Suppl 3:28-36.
55. McNamara RK, Lotrich FE. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Rev Neurother.* 2012 Sep;12(9):1143-61
56. Merikangas KR. Lifetime and 12 month prevalence of bipolar spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 2007; 49(10):980-989
57. Mori K, Nagao M, Yamashita H, et al. Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:659-65.
58. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*, 2002; 359: 241-7.

59. Müller N, Myint AM, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:146-53
60. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Immunological treatment options for schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(8):1606-13
61. Nemeroff CB. An Ever-Increasing Pharmacopoeia for the Management of Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 (suppl.13): 19-25.
62. NICE Clinical Guidelines, Update 2009. Bipolar Disorder. The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. National Institute for Health and Clinical Excellence.
63. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*, 2000; 23(1): 11-25
64. Perris C, A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966; 194.
65. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:713–37.
66. Postemak MA, Zimmerman M. Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Res*, 2001; 104(2): 175-81.
67. Robins LN, Reiger DA. *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, Free Press. 1991.
68. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. *Farmacologia - Principi di base e applicazioni terapeutiche*, 2016.
69. Soeiro-DE-Souza MG, et al. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review) *Exp Ther Med*. 2015;9(3):643–652.
70. Song C, Wang H: Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal

models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;9;35:760-768

71. Spina E, Albert U. Pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of optimal switch between antipsychotics. *Journal of Psychopathology* 2013;19:365-374
72. Stahl S. *Neuropsicofarmacologia essenziale*. 2013
73. Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016 March, 303-307
74. Vieta E, Fountoulakis KN. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov; 11(7): 999-1029
75. Wade A, Kuschke H, Wood A, Michael Berk, Liuvu Ichim, Michael. Serological observations in patients suffering from acute manic episode. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 175–179.
76. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, 1996; 276(4): 293-9.
77. Winokur G. Is there a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder? *Compr Psychiatry*. 1980; 21(6): 460-8.
78. Wittchen HU, Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 ;15(4):425-34.
79. Wysokiński A, Margulska A, Strzelecki D, Kłoszewska I. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015 Jul; 69(5):346-53
80. Zanetti MV, Cordeiro Q, Busatto GF. Late onset bipolar disorder associated with white matter hyperintensities: a pathophysiological hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol*

Psychiatry. 2007; 31(2):551-6.

Allegato 1:

Manoscritto in preparazione:

QUETIAPINE AND INFLAMMATION

AUTHORS

Marco Godio, Marco Ferrari, Marco Cosentino, Franca Marino.

Center of Research in Medical Pharmacology, University of Insubria, Varese, Italy

Address for correspondence

Franca Marino

Associate Professor in Medical Pharmacology

Center of Research in Medical Pharmacology, University of Insubria

Via Montegeneroso, 71

21100 Varese Italy

INDEX

1. Psychiatric disorders and treatment

- 1.1 Classification
- 1.2 Epidemiology
- 1.3 Drugs used to treat psychiatric disorders

2. Quetiapine in psychiatric disorder

- 2.1 History of quetiapine
- 2.2 Quetiapine efficacy and side effects
- 2.3 Other clinical use of quetiapine

3. Aim

4. Quetiapine and inflammation

5. Methods

- 5.1 Key words used for literature search strategy
- 5.2 PRISMA flow-chart of the search
- 5.3 Animal studies and in vitro studies
- 5.5 Clinical studies

6. Concluding remarks

1. Psychiatric disorders and treatment

1.1 Classification

The American Psychiatric Association redefined mental disorders as "a syndrome characterized by clinically significant disturbance in an individual's cognition, emotion regulation, or behavior that reflects a dysfunction in the psychological, biological, or developmental processes underlying mental functioning" (APA, 2013). There are currently two widely established systems that classify mental disorders: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) produced by the American Psychiatric Association (APA) since 1952 and ICD-10, Chapter V - mental and behavioral disorders, since 1949 part of the International Classification of Diseases produced by the WHO.

There are many different categories of mental disorder, and many different aspects of human behavior and personality that can become disordered (Gazzaniga et al., 2006). The likely course and outcome of mental disorders varies and is dependent on numerous factors related to the disorder itself, the individual as a whole, and the social environment. Some disorders are transient, while others may be more chronic in nature (WHO, 2015).

1.2 Epidemiology

A 2004 cross-Europe study found that approximately one in four people reported meeting criteria at some point in their life for at least one of the DSM-V disorders assessed, which included mood disorders (13.9%), anxiety disorders (13.6%) or alcohol disorder (5.2%) (Alonso et al., 2004). A 2005 review of surveys in 16 European countries found that 27% of adult Europeans are affected by at least one mental disorder in a 12-month period (Wittchen et al., 2005).

Common mental disorders include depression, which affects about 300 million, bipolar disorder, which affects about 60 million, dementia, (about 50 million), and schizophrenia and other psychoses, (about 23 million) people globally (WHO, 2015). A recent meta-analysis found a pooled lifetime prevalence of 1.06% and 1.57% for bipolar disorder, although the majority of the included studies were from North or South America (Clemente et al., 2015). Nevertheless, a similar prevalence has been found in the UK, Germany and Italy (Fajutrao et al., 2009) and a lifetime prevalence between 0.1–1.83% was found in a systematic review of studies from African countries (Esan et al., 2016).

With regards to sex, several studies report equal distribution in bipolar patients; in fact, bipolar appears to have a roughly equal distribution across sex and ethnicity (Rowland et al., 2018). A bimodal distribution of the incidence of bipolar has been suggested (Kessing et al., 2006) supported by a large population-based cohort study, which found two peaks in age of onset at 15–24 years and at 45–54 years. However, age of onset estimates is very difficult to define accurately for bipolar disorder, given the long periods of untreated illness.

1.3 Drugs used to treat psychiatric disorders

The international guidelines suggest, according to the clinical presentation, the use of pharmacological and non-pharmacological approaches. Antidepressants are used for the treatment of clinical depression as well as often for anxiety and other disorders, anxiolytics are used, generally short-term, for anxiety disorders and related problems and insomnia. In addition, mood stabilizers are used primarily in bipolar disorder while antipsychotics are used for psychotic disorders (such as schizophrenia) or bipolar disorder. Despite the different conventional names of the different drugs, there can be considerable overlap in the kinds of disorders for which they are actually indicated (Altamura, 2011).

In 1948, lithium was first used as a medicine for psychiatric diseases, but one of the most important

discovery was chlorpromazine, an antipsychotic that was first given to a patient in the 1952. The introduction of this drug brought profound changes to the treatment of mental illness: patients could be treated at home or in general hospitals without being confined in a psychiatric hospital (Stroman, 2003).

There are many common side effects of psychiatric medications, specific for each class but some of which are pretty similar across different classes of drugs. The occurrence of adverse effects can potentially reduce drug compliance, even if some adverse effects can be treated symptomatically by using adjunct medications such as anticholinergics. Antipsychotics most common side effects include restlessness, muscle spasms, tremor, dry mouth, or blurring of vision. The long-term side effects include weight gain and tardive dyskinesia, a disorder characterized by involuntary movements most often affecting the mouth, lips and tongue, and sometimes the trunk or other parts of the body such as arms and legs. About antidepressant the most common side effects are weight gain, drop in blood pressure when standing, sedation, dry mouth, constipation, urinary retention (in particular for tricyclic antidepressants), while nausea and sexual dysfunction are observed with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (David et al., 2016). As mentioned above, the presence of a wide range of side effects that effectively reduces the compliance of patients induced to find new drugs with fewer side effects and from 90's a second generation of antipsychotics such as quetiapine was introduced as drug to treat these diseases.

2. Quetiapine in psychiatric disorder

2.1 History of quetiapine

Quetiapine was developed in 1985 and approved for medical use in the United States in 1997. It is an atypical antipsychotic used for the treatment of schizophrenia, bipolar disorder, and

major depressive disorder (Asmal et al., 2013). In bipolar disorder, quetiapine is used to treat both acute depressive and manic episodes (as either monotherapy or adjunct therapy to lithium; valproate or lamotrigine); and maintenance treatment (as adjunct therapy to lithium or divalproex) according to NICE guidelines, 2017. In October 2008, the FDA approved quetiapine for the treatment of bipolar depression and bipolar mania as the first medication approved by the FDA for the once-daily acute treatment of both depressive and manic episodes associated with bipolar disease (FDA Guidance Documents, 2008).

2.2 Quetiapine pharmacodynamic, efficacy and side effects

Pharmacodynamic of quetiapine

Quetiapine is a dopaminergic, serotonergic, adrenergic and a potent antihistaminergic antagonist with some anticholinergic properties. Quetiapine binds strongly to serotonin receptors and the drug acts as partial agonist at 5-HT_{1A} receptors (Guzman F., 2013). Quetiapine promotes an increase in prefrontal dopamine release through the antagonism of 5-HT_{2A} receptors, partial agonism of 5-HT_{1A} receptors and antagonism of α ₂ adrenoceptors. Quetiapine also improves serotonergic transmission by increasing the density of 5-HT_{1A} receptors in the prefrontal cortex and through the antagonism of 5-HT_{2A} receptors and α ₂ adrenoceptors. The primary active metabolite of quetiapine, norquetiapine, functions as a 5-HT_{2C} receptor antagonist and a potent inhibitor of the norepinephrine transporter. As a result of this inhibition, the concentration of norepinephrine in the synapse increases, which, together with the increase in prefrontal dopamine and serotonin levels, could explain the efficacy of quetiapine as an antidepressant (Prieto et al., 2012). Quetiapine and norquetiapine act as antagonists at dopamine D₂ receptors, as antipsychotic, with moderate affinity (El-Khalili, 2012).

Clinical indications for quetiapine

Quetiapine is a well-established treatment for patients with schizophrenia (Leucht, 2009) and in bipolar disease is the only antipsychotic medication with evidence of efficacy across all phases (Zhornitsky et al., 2011). For these reasons, quetiapine is a versatile atypical antipsychotic (Muneer A et al., 2015) and can be used at different dosages for different targets in the treatment of the same BD patients. In this regard, quetiapine is now approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as an adjunctive treatment for patients with major depressive disorder with an inadequate response to standard antidepressants. Furthermore, quetiapine has been reported to improve quality of life in all forms of mood disorders (Dell'Osso et al., 2012).

Quetiapine side effects

Quetiapine side effects, like other atypical antipsychotics, are due to their receptor targets.

Quetiapine treatment was associated with weight gain and this contributes to the differing relative risk of insulin resistance, dyslipidaemia and hyperglycemia i.e. metabolic syndrome (Newcomer, 2005). This is probably due to the antagonistic effects of the 5-HT_{2C} receptor of serotonin that may play a synergistic role with the histaminergic antagonism (Fagioli et al., 2015).

A retrospective study of quetiapine for insomnia found that the most commonly prescribed dose was 100 mg, and there was an average weight gain of 2.2 kg over the average treatment period of 11 months (Brecher, 2007).

Finally, there are also numerous case reports of abuse and dependence: quetiapine appears to be the most prevalent misused antipsychotic in institutional settings, either prisons or inpatient psychiatric facilities (Sansone et al., 2010). The pharmacological theories to explain this risk remain unsubstantiated, and there are no available animal or human empirical studies to clarify the potential risk. Some authors suggest that the abuse potential of quetiapine may be mediated through its sedative/anxiolytic properties and therefore related to H₁ and α ₁-adrenergic receptor antagonism (Reeves RR et al., 2007).

2.3 Other clinical use of quetiapine

The most frequent off-label uses of quetiapine by physicians are the treatment of insomnia, agitation in dementia, attention deficit hyperactivity disorder, post-traumatic stress disorder and other anxiety disorders (Soeiro et al., 2015).

In particular regarding off label uses most (66%) initial prescriptions for quetiapine were written by general practitioners, suggesting that the indications were not schizophrenia or bipolar disorder (Brett, 2015), this is probably due to its sedative effects, so it is possible that it is being prescribed instead of benzodiazepines due to perceptions regarding safety and efficacy.

5. Material and Methods

Key word

A literature search was conducted from PubMed database in the period range starting from January 2000 and ending in may 2019 using the combination of terms: quetiapine AND inflammations OR inflammatory OR immune response OR immunomodulation OR leukocytes OR lymphocytes OR granulocytes OR IL-2 OR IL-17 OR IL6 OR IL-10 OR IFN OR CRP OR ERS.

Inclusion/ Exclusion criteria are the following:

- Articles published in English were included
- Randomized controlled trials, observational studies were included. Genome Wide Association Studies were also included.
- Studies conducted in patients between the ages of 18 and 65 years old.
- Case report, review, meta-analysis were excluded

PRISMA flow-chart of the search

Figure 1 shows the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) flow-chart of the search. A total of 78 records was returned after the exclusion of duplicates. Articles were examined independently by two researchers and a third researcher was involved whenever there was a dissenting opinion among the main investigators. 35 articles were identified as potentially eligible for this study based on the title and abstract; of these only 32 studies were retrieved for full-text review. All relevant references were checked for additional records and a total of 29 articles was considered eligible according to the aim of this review (Fig. 1).

6. Results of the study

At the end of the examination of the PUBMED research a total of 78 records were considered eligible and examined by the two researchers. Finally, 35 articles were included for the further analysis, while 43 were excluded. In particular:

21 were excluded because they were case report

8 were excluded because they were review

3 were excluded because they were not in English

In the 29 articles considered eligible, 5 were papers regarding studies on animal model, 24 were studies on human model

Parts that are ongoing:

In vitro studies and studies on animal models

Clinical studies

Concluding remarks

References:

- Alonso J et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004; 109 (420): 21–7 (Suppl).
- Altamura AC. From classical antipsychotics to multidimensional stabilizers: do we need a new classification for novel drugs? *Neuropsychiatry*. 2011; 1(6), 541–552
- Asmal et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov; (11):CD006625
- Brecher M et al. Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:597-603.
- Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr*. 2015 Jun; 38(3):95–97.
- Clemente AS et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015; 37:155–161.
- David D et al. Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects. *Encephale*. 2016 Dec;42(6):553-561
- Dell’Osso B, Arici C, Dobra C, Benatti B and Altamura AC: Efficacy, tolerability, compliance, and quality of life of patients with mood disorders switched from quetiapine immediate release to extended release. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27:310–313.
- El-Khalili N. Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:523–536.
- Esan O et al. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016; 51: 93–100

- Fagioli A et al. Endocrine and metabolic effects of medications used for bipolar disorder. *Giorn Ital Psicopat* 2008;14:367-381.
- Fajutrao L et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 3.
- Gazzaniga, MS et al. *Psychological science* (2nd ed.). New York, 2006
- Guidance on Quetiapine Fumarate. Food and Drug Administration draft guidance, 2008.
- Guzman, F. Mechanism of Action of Quetiapine. Psychopharmacology Institute. 2013 Jan.
- ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, WHO, Genève, 1996
- Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord.* 2006; 8:56–64.
- Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
- Muner A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015 Apr; 13(1):25–35.
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
- Prieto E et al. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr.* 38:22–32. 2010.
- Reeves RR, Brister JC. Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. *S Med J.* 2007;100:834–836.
- Robert MA et al. APA practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2002 Apr;159(4 Suppl):1-50
- Rowland T et al. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 Sep; 8(9): 251–269.

- Sansone R et al. Is Seroquel Developing an Illicit Reputation for Misuse/Abuse?. *Psychiatry*. 2010 Jan; 7(1):13–16.
- Soiero M et al. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review). *Exp Ther Med*. 2015 Mar; 9(3): 643–652.
- The disability rights movement: from deinstitutionalization to self-determination. University Press of America. 2003
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe: a critical review and appraisal of 27 studies". *European Neuropsychopharmacology*. 2005 August; 15 (4): 357–76.
- World Health Organization (WHO). *Mental Disorders*. 2015 May.
- Zhornitsky S et al. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26:183–192

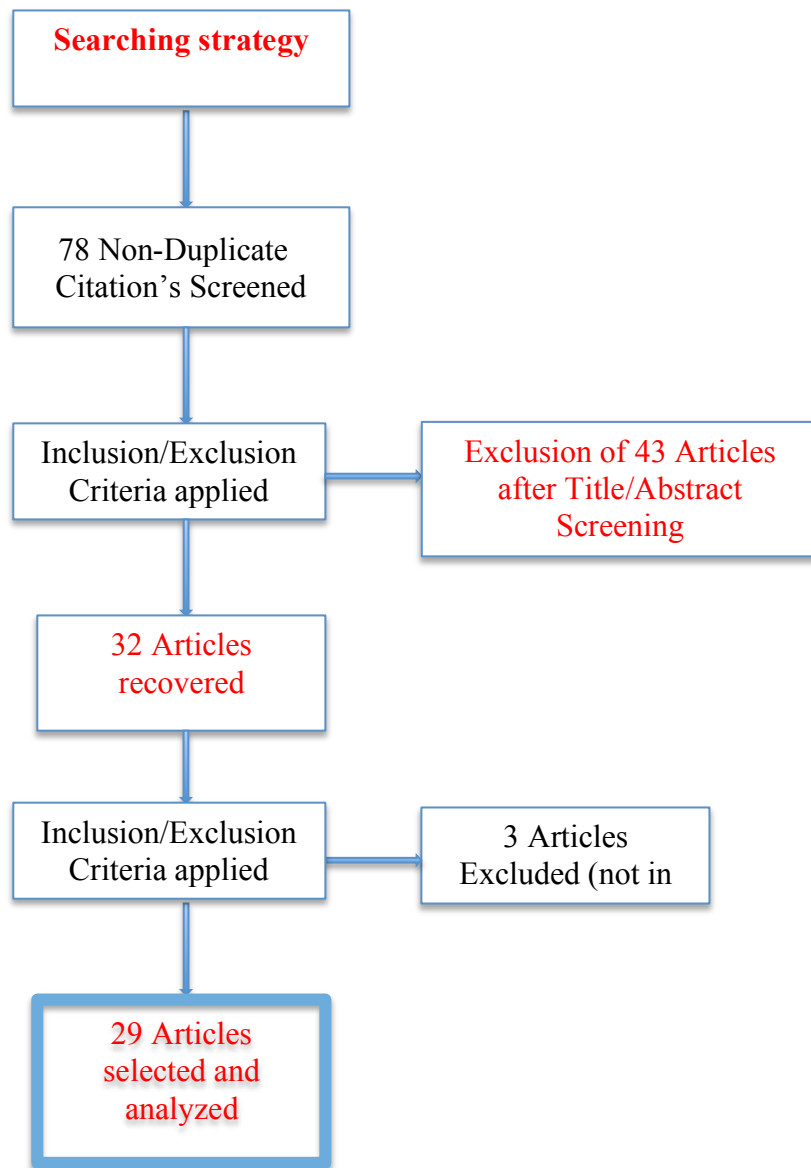
Table1. Articles selected and analyzed after the application of the inclusion/exclusion criteria

Title	Authors	Journal
Immunomodulatory effects of antipsychotic treatment on gene expression in first-episode psychosis	Mantere et al.	Journal of Psychiatric Research. 2019; 109: 18–26
Atypical Antipsychotic Administration in Schizophrenic Patients Leads to Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels and Increased Cardiovascular Risk: A Retrospective Cohort Study	Shen et al.	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2018; 123, 756–765
Quetiapine ameliorates collagen-induced arthritis in mice via the suppression of the AKT and ERK signaling pathways	Pan et al.	Inflammation Research. 2018; 67:847–861
Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort	Fond et al.	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018; 268:541–553
Mechanisms Underpinning the Polypharmacy Effects of Medications in Psychiatry	Bortolasci et al.	International Journal of Neuropsychopharmacology. 2018; 21(6): 582–591
Mechanism of synergistic action on behavior, oxidative stress and inflammation following co-treatment with ketamine and different antidepressant classes	Réus et al	Pharmacological Reports. 2017; 69:1094–1102
Effects of the modified electric convulsive treatment (MECT) on cell factors of schizophrenia	Guo et al.	Experimental and therapeutic medicine. 2017; 13: 873-876
Evaluation of the effects of anti-psychotic drugs on the expression of CD68 on the peripheral blood monocytes of Alzheimer patients with psychotic symptoms	Bahramabadi et al.	Life Sciences. 2017; 179: 73–79
Disruptions of sensorimotor gating, cytokines, glycemia, monoamines, and genes in both sexes of rats reared in social isolation can be ameliorated by oral chronic quetiapine administration	Ko et al.	Brain, Behavior, and Immunity. 2016; 54: 119–130
Repurposing psychiatric medicines to target activated microglia in anxious mild cognitive impairment and early Parkinson's disease	Lauterbach EC	Am J Neurodegener Dis. 2016;5(1):29-51
Clozapine and olanzapine are better antioxidants than haloperidol, quetiapine, risperidone and	Fregonesi et al.	Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016; 81:411–415

ziprasidone in in vitro models		
Protective Effects of Quetiapine on Metabolic and Inflammatory Abnormalities in Schizophrenic Patients during Exacerbated Stage	Kao et al.	Chinese Journal of Physiology. 2016 59(2): 69-77, 2016
Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug level	Hefner et al.	Psychopharmacology (2016) 233:1695–1705
Quetiapine Attenuates Glial Activation and Proinflammatory Cytokines in APP/PS1 Transgenic Mice via Inhibition of Nuclear Factor- κ B Pathway	Zhu et al.	International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1–11
IL-23 and TGF- β 1 levels as potential predictive biomarkers in treatment of bipolar I disorder with acute manic episode	Li et al.	Journal of Affective Disorders 174(2015)361–366
The effect of the antipsychotic drug quetiapine and its metabolite norquetiapine on acute inflammation, memory and anhedonia	Jaehne et al.	Pharmacology, Biochemistry and Behavior 135 (2015) 136–144
Quetiapine mitigates the neuroinflammation and oligodendrocyte loss in the brain of C57BL/6 mouse following cuprizone exposure for one week	Shao et al.	European Journal of Pharmacology 765(2015)249–257
Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro	Sárvári et al.	Biochemical and Biophysical Research Communications 450 (2014) 1383–1389
Quetiapine Fumarate for the Treatment of Multiple Sclerosis: Focus on Myelin Repair	Zhornitsky	CNS Neuroscience & Therapeutics 19 (2013) 737–744
Impact of different antipsychotics on cytokines and tryptophan metabolites in stimulated cultures from patients with schizophrenia	Krause et al.	Psychiatria Danubina, 2013; Vol. 25, No. 4, pp 389-397
Effects of Antipsychotics on the Inflammatory Response System of Patients with Schizophrenia in Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures	Al-Amin et al.	Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2013;11(3):144-151
Quetiapine, an Atypical Antipsychotic, Is Protective against Autoimmune-Mediated Demyelination by Inhibiting Effector T Cell Proliferation	Mei et al.	Plos One. 2012 August; vol 7, issue 8
Anti-inflammatory effect of quetiapine	Kim et al.	European Journal of Pharmacology.

on collagen-induced arthritis of mouse		2012; 678: 55–60
Soluble interleukin-2 receptor levels correlated with positive symptoms during quetiapine treatment in schizophrenia-spectrum disorders	Igue et al.	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2011; 35:1695–1698
Impact of antipsychotics on cytokine production in-vitro	Himmerich et al.	Journal of Psychiatric Research. 2011; 45:1358-1365
Effects of quetiapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone and ziprasidone on the survival of human neuronal and immune cells in vitro	Schmidt et al.	Journal of Psychopharmacology. 2010; 24(3): 349–354
Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the CATIE Schizophrenia Trial	Meyer et al.	Biol Psychiatry. 2009 December; 66(11): 1013–1022
The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- γ	Bian et al.	Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2008; 32: 42–48
Using histamine (H1) antagonists, in particular atypical antipsychotics, to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression	Altschuler et al.	Medical Hypotheses. 2005; 65: 65–67

Figure 1. Flowchart of searching strategy



Allegato 2:

Manoscritto in preparazione:

**REDUCTION IN INFLAMMATORY MARKERS IN BIPOLAR DISORDER PATIENTS
DURING ANTIPSYCHOTIC DRUG TREATMENT**

AUTHORS

Marco Godio, Marco Ferrari, Marco Cosentino, Franca Marino.

Center of Research in Medical Pharmacology, University of Insubria, Varese, Italy

Address for correspondence

Franca Marino

Associate Professor in Medical Pharmacology

Center of Research in Medical Pharmacology, University of Insubria

Via Montegeneroso, 71

21100 Varese Italy

1. Introduction

According to ICD10 (international classification of diseases), Bipolar Disorder (BD) is a psychiatric illness characterized by two or more episodes in “which the patient's mood and activity levels are significantly disturbed”. BD affects about 2% of the world’s population, with subthreshold forms of the disorder affecting another 2% (Merikangas et al., 2011). Even with treatment, about 37% of patients relapse into depression or mania within 1 year, and 60% within 2 years (Geddes et al., 2013).

According to the major international guidelines such as American Psychiatric Association (APA, 2002), Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, 2016) and British Association of Psychopharmacology (BAP, 2016) atypical antipsychotic are the first line medication used to treat bipolar disorder, both acute and chronic phases, however there is no evidence that the atypical antipsychotic drugs differ in efficacy either for mania or depression as acute or maintenance treatment according to their FDA approved target in BD (Ertugrul et al., 2003).

Data of literature propose that possibly, the heterogeneity of the response to various antipsychotic treatment may probably be due to the multifactorial nature of BD (Salagre et al., 2018) such as genetic, epigenetic and environmental factors. Additionally, defects in apoptotic, immune-inflammatory, neurotransmitter, neurotrophin, and calcium-signaling pathways, oxidative stress, cellular bioenergetic and membrane or vesicular transporters are reported to be involved in this disease (Sigitova et al., 2017).

Knowledge about the neurobiology of BD is increasing in the last decades and evidences from several data from literature suggest the central role of inflammatory mechanisms in the brain and in the periphery in the etiopathogenesis of this illness (Song et al., 2011; Halaris et al., 2013; Altamura et al., 2014). The main findings are an increase in the levels of proinflammatory cytokines during acute episodes with a decrease in neurotrophic agents. Related to these factors are glial cell dysfunction, neuro-endocrine abnormalities and neurotransmitter aberrations which together

induces plastic changes in the mood regulating areas of the brain and neuroprogression of the illness (Hamdani et al., 2013). Moreover many recent studies acknowledge in BD patients (Pts) the existence of clear correlation between inflammatory markers such as -specifically- reactive C-protein (CRP) and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and the clinical presentation i.e. severity of the disease (Liu et al., 2004; Dickerson et al., 2015).

Other specific markers, such as interleukin (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α were increased during manic phases. In particular, data from literature report that the levels of IL-2 serum receptor increases according to the gravity of mania, while IL-6 and TNF- α got higher in patients with suicidal thoughts or report increased levels of IL-6 in particular in case of depression (Lam et al., 2004; Janelidze et al., 2011; Wysokiński et al., 2015). Recently, there is more interest in the potential anti-inflammatory effect of drugs used in the treatment of affective disorders; in particular, this interest is related to the above mentioned etiopathogenetical hypotheses indicating an inflammatory component of these psychiatric disorders (Goldstein et al., 2009; Baumeister et al., 2015).

According to this hypothesis, different studies provide evidences showing that atypical antipsychotic drugs possess anti-inflammatory activities. In particular it seems that during treatment with these drugs, beside to a general improvement of the patients' clinical condition, it is also observed a reduction of some inflammatory markers (Haring et al., 2015). These clinical data are supported by in vitro studies showing how antipsychotic agents modulate the activation of the immune system and the inflammatory reaction through still largely unknown mechanisms. There are in particular evidences concerning olanzapine, clozapine, quetiapine and its metabolite norquetapine (Fernandez et al., 2011; Jaehne et al., 2015). Moreover, recent clinical studies show that during pharmacological treatment with some antipsychotic drugs, the plasma levels of IL-6 and interferon (IFN)- γ are reduced, whereas the levels other cytokines with an anti-inflammatory action such as IL-10 are increased (Sugino et al., 2016).

Since, to date, the involvement of inflammatory process in BD are still unclear, the aim of our study

is to investigate if drugs used in BD treatment (under depressive episodes, manic episodes, mixed state) can have anti-inflammatory properties. To this end, we investigated, in BP patients, the effects of six week of drug treatment on the inflammatory markers such as CRP and ERS. In addition, on the basis of recent published data, showing specifically a typical anti-inflammatory pattern for quetiapine (Jaehne et al., 2015; Kim et al.,2012), we have investigated the ability of this drug to affects, not only the above mentioned parameters, but also the plasmatic levels of pro- (IL-6 and IFN- γ) and anti- (IL-10) inflammatory cytokines.

2. Patients and methods

Patients enrollment

We enrolled, from January 2016 to march 2017, a group of 50 patients (Pts) treated with different atypical antipsychotic drugs (olanzapine, asenapine, risperidon, aripiprazole and quetiapine) and from October 2017 to May 2018, 15 Pts taking quetiapine, for a total of 65 patients. All patients were enrolled consecutively at Cantonal Psychiatric Clinic – Mendrisio (CH) and were diagnosed with BD according to ICD10 (depressive episodes, manic episodes, mixed state) classification.

The study was approved by the local ethic committee (approved on November 20 2015 and September 21 2017). All the subjects gave written informed consent before enrolment. The inclusion criteria were: age > 18, diagnosis of BD according to ICD10 and confirmed through the Structured Clinical Interview SCID-P for mood disorders. Exclusion criteria were: intellectual disability, psychotic symptoms, comorbidities requiring continuous pharmacological treatments, pregnancy, lack of informed consent. The study was performed according to the swiss guidelines of clinical management of these kind of subjects (Human Research Act, HRA).

All Pts were visited three times: at moment of the inclusion in the study (T0) and after three (T1) and six (T2) weeks of treatment. At each visit, all the subjects were evaluated for clinical conditions

by using clinical psychopathological scales: I) depressive symptoms by hetero-administration Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRAS), II) mania symptoms by Young Mania Rating Scale (YMRS), III) severity of Pts illness by Clinical Global Impression (CGI) and IV) psychiatric symptoms by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Blood sample collection and analysis

At each visit time (T0, T1 and T2), in the morning after a fasting night, between 8:00 and 9:00 AM, a blood sample was taken (by use of heparinized vacuum tubes) and used to obtain a complete blood formula, including total count of white blood cells (WBC), lymphocytes (Ly) and neutrophils (Ne), and to measure CRP and ERS. In the subgroup of 15 Pts taking quetiapine enrolled from October 2017 to May 2018, in addition to the above mentioned parameters, plasma levels of IL-6, IL-10 and IFN- γ were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The analyses were performed by the Cantonal Psychiatric hospital clinical analysis laboratory– Mendrisio (CH).

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Data analysis was performed with the Friedmann's global test. Wilcoxon's test was used to compare analysed parameters at the different visits. Since additional comparisons have been carried out for every parameter, Bonferroni's correction was added to the initial data analysis.

The clinical effects of antipsychotic drugs and the modifications in levels of inflammatory markers are respectively expressed as delta variation (Δ) between psychopathological scale score and plasma levels of the markers measured (comparison: T1-T0; T2-T0; T2-T1). Correlation analysis between selected variables was performed by linear regression analysis. Calculations were performed using commercial software (GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com).

3. Results

Patients characteristics and clinical response to antipsychotic drugs

We enrolled 65 patients whose clinical characteristics were reported in **Table 1**.

As shown in **Table 2**, the biochemical parameters (blood formula, TSH, glycemia, creatinine) measured at T0 (enrollment) and after 3 (T1) or 6 (T2) weeks of antipsychotic drug treatment don't significantly changed with the only exception of glycemic level that increases both after 3 and 6 weeks of treatment.

We observed a significant improvement of clinical symptoms for all 65 enrolled patients. In particular, for MADRAS and YMRS scale, we found a significant reduction after 6 weeks of treatment, whereas for CGI and BPRS we found a significant score reductions after both 3 and 6 weeks of treatment (**Table 3**).

We did not found significant differences in response according to different drugs used (data not shown).

Effects of antipsychotic treatment on inflammatory parameters

At the time of enrollment BD Pts show higher levels of CRP (14.4 ± 9.6 mg/L) in comparison to laboratory reference values (0-3 mg/L). In **Figure 1, Panel A** is shown the significant reduction of CRP values after both 3 and 6 weeks of drug treatment. On the contrary, at time of enrollment the ERS values were in normal range (10.9 ± 8 mm/h) compared to laboratory reference values (0-15 mm/h), and drugs treatment don't changes the values (**Figure 1, Panel B**).

As shown in **Figure 2 (Panel A)**, we found a significant reduction in IL-6 plasma levels after 6 weeks (T2), but not after 3 weeks (T1) of treatment, while no significant modifications in IL-10 or IFN- γ plasma levels were observed (**Figure 2, Panel B and C**).

Correlations between clinical response to antipsychotic drugs and inflammatory markers

As shown in **Figure 3**, a direct correlation was found between clinical response (measured through YMRS and PPRS psychopathological scales) and CRP plasma levels after 6 weeks of treatment, however after Bonferroni correction only the correlation between PPRS scale and CRP remain statistically significant. On the contrary we did not find any relationship between MADRS or CGI scales and the inflammatory parameters measured. Additionally, we don't find any correlations between variations of ERS plasma levels and response to antipsychotics drugs. Moreover, no relationship was found between IL-6, IL-10 and IFN- γ plasma levels and the improvement of clinical response observed after both 3 or 6 weeks of treatment.

4. Discussion

The results of the present study show that treatment with atypical antipsychotic drugs not only improves clinical symptoms but also reduces inflammatory markers in BD Pts.

We found that antipsychotic treatment improves clinical symptoms for all 65 enrolled Pts. In particular, for MADRAS and YMRS scale, we found a significant symptoms reduction after 6 weeks of treatment, whereas for CGI and BPRS we found a significant reductions of symptoms after both 3 and 6 weeks of treatment. Our data confirm the efficacy of these drugs in the treatment of BD Pts and these data are in line with what is reported by many studies such as randomized

placebo-controlled trials that have demonstrated efficacy for atypical antipsychotics in the treatment of acute BD (McIntyre et al., 2005; Vieta et al., 2008; Cruz et al., 2010).

Regarding the effects of the antipsychotic drugs on inflammatory parameters considered in our study such as CRP and ESR, we found that 3 weeks of antipsychotic treatment significantly reduced CRP plasma levels, with further reduction after 6 weeks of treatment.

Our results, showing high CRP plasma levels in BD subjects compared to healthy subjects at the time of enrollment, are in agreement with previous study by Dickerson that found CRP levels higher in 229 bipolar patients compared to 280 control subjects (Dickerson et al., 2015). On the contrary drug treatment don't changes the ESR values, that were already in normal range in the subjects at the time of enrollment.

As discussed above, BD has a strong inflammatory background and evidences from several data suggest the central role of the immuno-inflammatory mechanisms in the brain and in the periphery in the etiopathogenesis of this illness (Song et al., 2011; Halaris et al., 2013; Altamura et al., 2014).

BD is associated with increased plasma levels of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 (Lam et al., 2004; Janelidze et al., 2011; Wysokiński et al., 2015). On the other hand, Haring found that levels of inflammatory marker were significantly reduced in BD patients after drug treatment compared to premedication levels (Haring et al., 2015). Considering BD, reversal of IL-6 level with remission is reported (Kim et al., 2007) and regarding anti-inflammatory cytokines, as for example IL-10, it is reported that the levels are increased only in the early stage of the disorder (Kauer et al., 2009).

In particular we have deepened the effects of quetiapine, an atypical antipsychotic drug which among others, it has been suggested to have a possible anti-inflammatory effect (Jaehne et al., 2015) that could be important in the treatment of the inflammatory aspects of BD. Recent clinical studies show reductions in IL-6 and interferon (IFN)- γ plasma levels after treatment with this drug, whereas the levels other cytokines with an anti-inflammatory action such as IL-10 are increased (Sugino et al., 2016).

Our results support these observations, indeed, we found reductions of IL-6 plasma level after 6 weeks of treatment with quetiapine, moreover, we found a reduction in IFN- γ plasma levels during treatment although without reaching statistical significance. On the contrary, we do not find any significant modifications for the anti-inflammatory cytokine IL-10. We cannot exclude that these discrepancies (not statistical significance for the IFN- γ and IL-10 values) may be due to low number of subjects enrolled.

Interesting, we found a significant correlation, also between response to antipsychotic treatments (evaluated by BPRS), expressed as difference (Δ) in score before and after drug treatment, and the reductions of CRP plasmatic levels (expressed as Δ). This result was not confirmed by using other considered psychopathological scales (YMRS, MADRAS, and CGI). This probably because BPRS allows a global assessment of clinical BD evaluating objectively all the symptoms, whereas YMRS, MADRAS, evaluates only mania and depression symptoms respectively, and CGI is strictly related to physician's experiences and it provides a more subjective evaluation. Thus it is not surprising that BPRS may be better correlated with effects such as inflammatory change in comparison with other psychopathological scale.

We are conscious that the present study presents some limits, in particular the small number of enrolled patients (in particular for cytokine plasma levels) and the arbitrary choice of the cytokines included in the study. However in any case, the cytokines were choices on the base of recent literature showing that IL-6 and IFN- γ are very important as pro-inflammatory cytokines in BD (Fiedorowicz et al., 2015). On the other hand, IL-10 is one of the main cytokines with anti-inflammatory activity reported to be involved in this disease, which correlate with the clinical improvement of subjects with BD (Kunz et al., 2011).

We are confident that this exploratory / pilot study will be confirmed with a study aimed to specifically assess these aspects of the disease and will include a greater number of subjects. In any case, the results obtained in this study allow identifying a close correlation between response to antipsychotic treatment and improvement of the inflammatory response. Understanding the role of

antipsychotics in the modulation of inflammatory processes could improve the use of these drugs in clinical practice, both by providing a possible marker to drug response, and allowing for the identification of new targets and new therapies in BD treatment.

6. References

- Altamura AC et al. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jan;68(1):21-36
- Baumeister D et al. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Aug 14.
- Cruz N et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
- Dickerson F et al. Immune alterations in acute bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep;132(3):204- 10.
- Ertugrul A, Meltzer HY. Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Sep;6(3):277-84.
- Fernandez E et al. Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J. Clin Psychopharmacol*. 2011
- Fiedorowicz et al. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015 Nov 15; 187: 172–178.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672–1682
- Goldstein BI et al. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity,

- and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1078-90.
- Goodwin GM et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology (BAP). *Journal of Psychopharmacology*. 2016, Vol. 30(6) 495–553
 - Halaris A, Leonard BE: inflammation in Psychiatry. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2013, vol 28
 - Hamdani N et al. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Sep;15(9):387.
 - Haring L et al. Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1-3):22-9.
 - Jaehne EJ et al. The effect of the antipsychotic drug quetiapine and its metabolite norquetiapine on acute inflammation, memory and anhedonia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Aug;135:136-44.
 - Janelidze S et al. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immune* 2011; 25: 335-339.
 - Kennedy SH et al. CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Clinical guidelines for the management of adults with mood disorders. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60
 - Kim H et al. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen- induced arthritis of mouse. *Eur. J. Pharmacol*. 2012. 678, 55–60
 - Kauer M et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 May;12(4):447-58.

- Kunz M et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.33 no.3 Sept. 2011 Mar.
- Lam RW, Song C. Does neuroimmune dysfunction mediate seasonal mood changes in winter depression? Med Hypotheses 2004;63:567-573
- Liu HC et al. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. J Neuroimmunol. 2004 May;150(1-2):116-22.
- McIntyre RS et al. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 3:28-36.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241–251
- Robert MA et al. APA practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2002 Apr;159(4 Suppl):1-50
- Salagre E et al. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. Front Psychiatry. 2018; 9: 641.
- Sigitova E et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2017 Feb;71(2):77-103
- Song C, Wang H: Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;9;35:760-768
- Sugino H et al. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10. Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2016 March, 303-307
- Vieta E et al. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Nov;11(7):999-1029
- Wysokiński A et al. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia,

unipolar depression and bipolar disorder. Nord J Psychiatry. 2015 Jul;69(5):346-53

Table 1. Characteristics of patients included in the study.

	Total	group 1	group 2
number of Patients (n)	65	50	15
Age (years; mean \pm SD)	40.4 \pm 14.4	41.3 \pm 14.6	36.0 \pm 13.8
Gender (F/M)	40/25	31/19	9/6
Smokers (F/M)	29/20	23/15	6/5
alcohol (F/M)	10/13	8/10	2/3
Drug treatment			
Olanzapine (n)	/	11	/
Asenapine (n)	5	5	/
Quetiapine (n)	29	14	15
Risperidon (n)	10	10	/
Aripiprazole (n)	10	10	/

Table 2. Biochemical parameters and blood cells count in BP patient during the study. All the data are presented as mean±SD. * = P < 0.001 vs T0.

	T0	T1	T2
Biochemical parameters			
(mean±SD)			
Creatinine (mg/dl)	0.8±0.2	0.8±0.2	1.0±0.9
TSH (mUI/ml)	2.0±0.9	2.1±1.3	2.0±0.9
Glycemia (mg/dl)	78.8±9.0	80.4±8.5*	82.0±8.5*
Blood cell count (mean±SD)			
RBC (10 ⁶ cell/ml)	5.1±0.3	5.1±0.4	5.1±0.3
WBC (10 ⁶ cell/ml)	8.9±1.2	8.9±1.2	8.7±1.6
Ly (10 ⁶ cell/ml)	1.8±0.4	1,7±0.4	1.7±0.4
Ne (10 ⁶ cell/ml)	6.1±1.1	6.0±1.3	5.9±1.1

Table 3. Clinical response to antipsychotic treatment. All the data are presented as mean±SD. ** = P < 0.01 vs T0, *** = P < 0.001 vs T0, # = P < 0.05 VS T1, ## = P < 0.01 vs T1

	T0	T1	T2
MADRAS	10.9±11.9	6.0±7.1**	3.2±3.8***
YMRS	13.8±12.5	7.0±10.1 ***	3.9±7.3***
CGI	3.9±1.2	2.4±1.1***	1.6± 0.9***##
BPRS	86.8±28.6	69.8±19.9***	58.5±17.1***#

Figure 1. Levels of inflammatory markers in BD patients treated with antipsychotic drugs at time of enrollment (T0) and after 3 (T1) and 6 (T2) weeks of treatments. Data were reported as mean with interquartile range. Panel A: CRP plasma levels. Panel B: ERS plasma levels. ** = $P < 0.001$ vs T0; # = $P < 0.05$ vs T1.

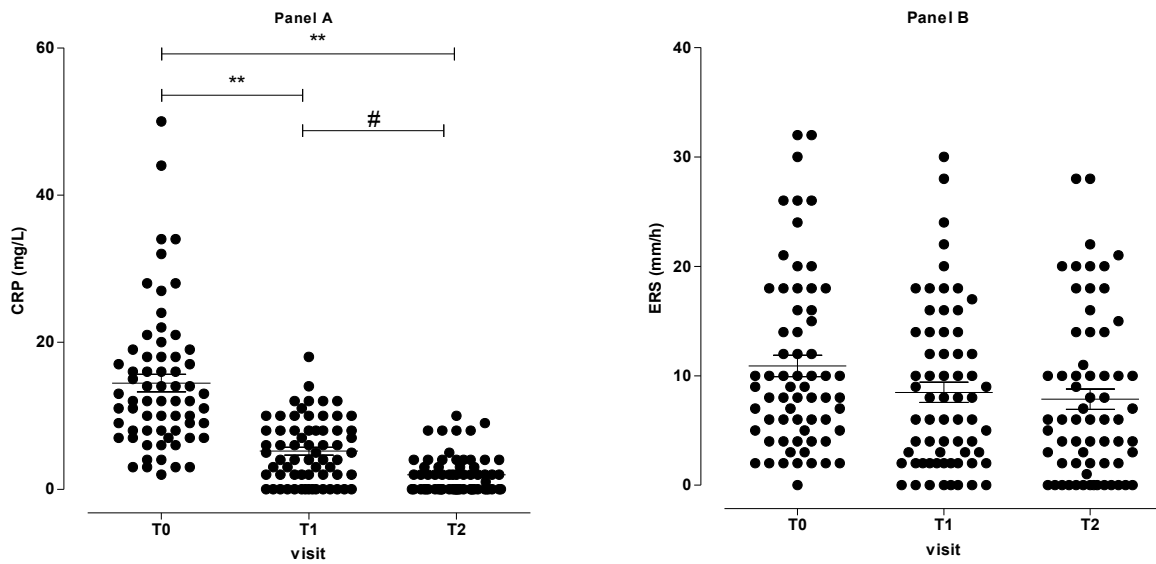


Figure 2. IL-6 (Panel A), IL-10 (Panel B) and IFN- γ (Panel C) plasma levels in BD patients at time of enrollment (T0) and after 3 (T1) and 6 (T2) weeks of treatments with antipsychotics drugs. Data were reported as mean with interquartile range. * = $P < 0.05$ vs T0.

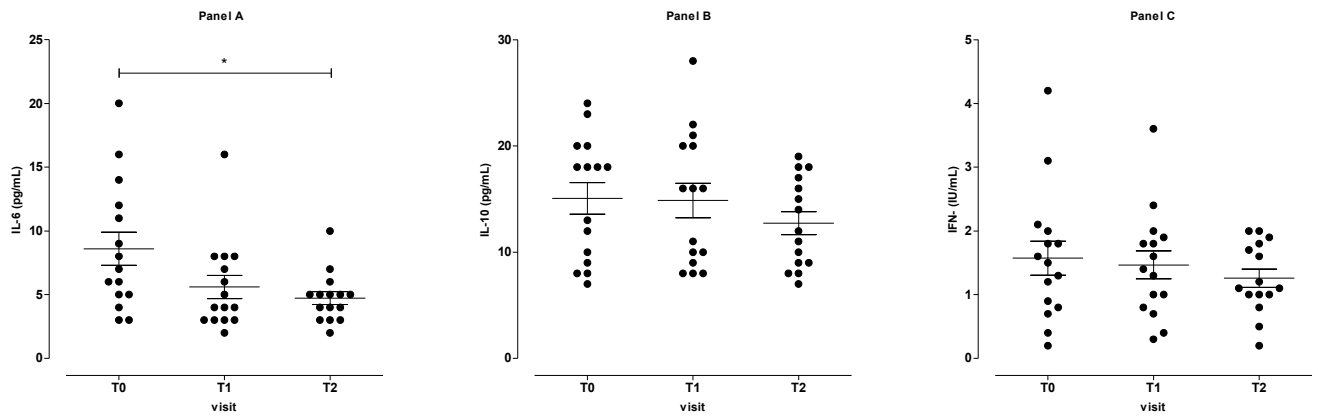


Figure 3. Correlation between response to antipsychotic treatment and CRP levels. Clinical response evaluated by BPRS psychopathological scale were expressed as delta (Δ) reductions in score ($\Delta = T2-T0$). The data are presented as regression line of the correlation (solid) together with 95% of confidence interval (CI; dotted).

