

# **Antipsychotische drugs; de serotonine-dopamine hypothese**

Sander Nieuwenhuijsen – s1611186

**10-07-2009**

## **Inhoudsopgave**

• <b>Inleiding</b>	2
▪ Antipsychotica	
▪ Eerste-tweede generatie/typisch-atypisch	
▪ Serotonine-dopamine hypothese	
▪ 5-HT <sub>1A</sub> receptor & prefrontaal dopamine	
▪ Dopamine & reward	
▪ Bijwerkingen APD's	
▪ Bijwerkingen Olanzapine & thermoregulatie	
▪ APD's & Hypothermie	
▪ Vraagstelling	
• <b>Materiaal &amp; Methode</b>	15
• <b>Resultaten</b>	16
• <b>Discussie</b>	20
• <b>Referenties</b>	22

## **Introductie**

### **Antipsychotica**

Antipsychotica worden gebruikt voor de behandeling van psychosen ongeacht de oorzaak. Zo worden ze toegepast bij de psychosen die worden gezien bij schizofrenie, maar ook bij manische patiënten die psychotisch zijn, of bij een psychotische depressie. Daarnaast worden antipsychotica vaak gebruikt bij mensen die verward zijn of, in heel lage doseringen, bij onrustige, oudere patiënten.

### **Eerste-tweede generatie/typisch-atypisch**

In 1988 toonde Kane et al.<sup>1</sup> aan dat de atypische antipsychotische drug (APD) clozapine beter werkt dan de eerste generatie typische APD's zoals haloperidol en chlorpromazine. Clozapine verbetert de positieve en negatieve symptomen van behandeling-resistente schizofrenie en er treden minder extrapiramidale symptomen op. Clozapine staat sinds de jaren '90 model voor de tweede generatie APD's (second generation; SGA's) zoals risperidone, quetiapin en olanzapine, die tegenwoordig in de kliniek gebruikt worden voor de behandeling van schizofrenie.

### **Serotonine-dopamine hypothese**

De afgelopen 20 jaar heeft het onderzoek zich gericht op de werkingsmechanismen van de atypische APD's. In 1989 suggereert Meltzer voor het eerst de serotonine-dopamine hypothese<sup>2</sup>. Deze hypothese suggereert dat de werking van de SGA's gebaseerd is op een interactie tussen het serotonine (5-HT) en dopamine systeem. De relatief sterke blokkade van de 5-HT<sub>2a</sub> receptoren, gecombineerd met een zwakker antagonisme van dopamine D<sub>2</sub> receptoren, is de enige farmacologische overeenkomst tussen de verschillende APD's. De hypothese stond model bij de ontwikkeling van nieuwe SGA's met een betere effectiviteit en minder bijwerkingen.<sup>3</sup>

Clozapine is atypisch vanwege de bindingspotentie voor D<sub>2</sub> receptoren, die veel lager is vergeleken met de oudere typische APD's.<sup>4,5</sup>

Eerder was al vastgesteld dat clozapine leidt tot een snelle downregulatie van 5-HT<sub>2a</sub> receptoren in de cerebrale cortex van ratten.<sup>6</sup>

Hierop volgden een aantal studies waarin de bindingscapaciteit voor de 5-HT<sub>2a</sub> en D<sub>2</sub> receptoren van verschillende eerste en tweede generatie APD's onderzocht werden.

Hieruit blijkt dat de overeenkomst tussen de SGA's een relatief grotere bindingspotentie/affiniteit voor 5-HT<sub>2a</sub> receptoren dan voor D<sub>2</sub> receptoren is (het verschil in pK<sub>i</sub> is rond de 1, wat een meer dan 10 keer zo grotere affiniteit betekent). Dit is dus een sterke ondersteuning van de serotonine-dopamine hypothese, namelijk een grote bijdrage van de 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub> receptor interactie aan de werking van de drug.

Het is echter niet duidelijk waarom het 5-HT<sub>2a</sub> receptor antagonisme samen met een zwakkere D<sub>2</sub> receptor blokkade leidt tot antipsychotische effecten in patiënten. Daarnaast is de classificatie typisch of atypisch niet definitief, maar arbitrair. Op de serotonine-dopamine hypothese volgden een aantal nieuwe hypothesen die uit gaan dat interacties tussen meerdere neurotransmitter systemen een belangrijke rol spelen in de werking van atypische APD's.

Clozapine heeft bijvoorbeeld significante affiniteit met meerdere receptoren, waaronder 5-HT receptor subtypes, D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub>, alfa<sub>1</sub> en alfa<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> en M<sub>1</sub>.<sup>7,8</sup> Ook Olanzapine heeft een breed spectrum aan affiniteit voor verschillende receptoren en heeft een grotere potentie dan andere APD's om behandelingresistente schizofrenie te verbeteren.

Latere neuroimaging onderzoeksdata ondersteunen ook de serotine-dopamine hypothese niet volledig en daarom is er in 2001 een alternatieve hypothese opgesteld door Kapur en Seeman. Zij stellen dat de verschillen tussen typische en atypische APD's volledig verklaard wordt door alleen hun interactie met de D<sub>2</sub> receptor.<sup>9</sup>

Uit positron emission tomography (PET) studies blijkt dan 70% D<sub>2</sub> receptor blokkade zorgt voor een optimale antipsychotische response en bezetting van meer dan 80% van de D<sub>2</sub> receptoren leidt een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen.<sup>4,5</sup>

Table 1. Binding potencies of antipsychotic drugs to 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> receptors

Antipsychotic drug	pK <sub>i</sub> 5-HT <sub>2A</sub>	pK <sub>i</sub> D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub> D <sub>2</sub>
<b>Second-generation</b>			
Clozapine	8.3	7.0	1.3
Risperidone	10.1	8.9	1.2
Olanzapine	8.7	7.8	0.9
Quetiapine	6.8	5.9	0.9
Ziprasidone	9.5	8.0	1.5
Zotepine	9.0	7.9	1.1
Aripiprazole <sup>a</sup>	8.1	9.1	-1.0
<b>First-generation</b>			
Haloperidol	7.7	9.0	-1.3
Chlorpromazine	8.7	8.5	0.2
Perphenazine	8.6	9.2	-0.6
Thioridazine	8.2	8.1	0.1
Sulpiride	4.5	6.4	-1.9
Pipamperone <sup>b</sup>	8.9	7.0	1.9

Notes: Data are expressed as pK<sub>i</sub> (= -log K<sub>i</sub>) values (Meltzer et al., 1989; Leysen et al., 1993; Schotte et al., 1996; Shapiro et al., 2003). The difference in pK<sub>i</sub> values between the 5-HT<sub>2A</sub> and D<sub>2</sub> receptors indicates the magnitude of relatively greater affinity of an antipsychotic drug for 5-HT<sub>2A</sub> receptors than for D<sub>2</sub> receptors

<sup>a</sup>A partial D<sub>2</sub> agonist.

<sup>b</sup>An atypical antipsychotic with a low incidence of EPS.

**Tabel 1** - Kuroki, T., Nagao, N. & Nakahara, T. *Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. Prog. Brain Res. 172, 199-212 (2008)*

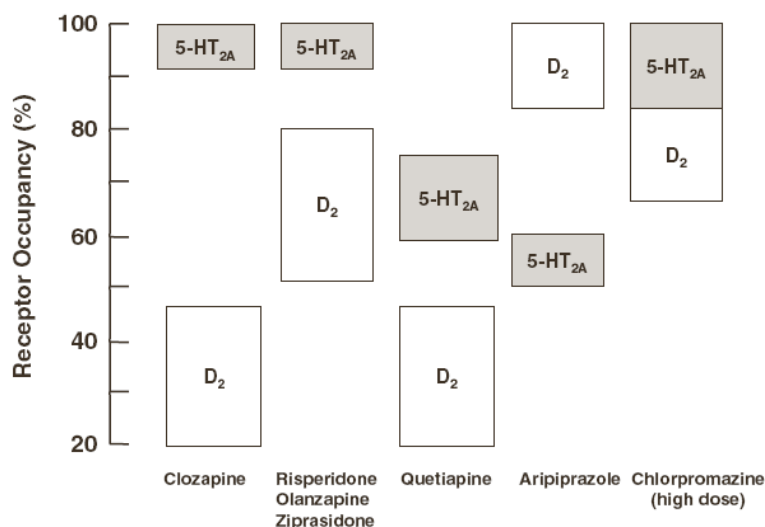


Fig. 1. PET data of in vivo occupancy of 5-HT<sub>2A</sub> and D<sub>2</sub> receptors by antipsychotic drugs at usual clinical doses (Seeman, 1995; Trichard et al., 1998; Kapur et al., 1999; Nyberg et al., 1999; Gefvert et al., 2001; Mamo et al., 2007).

**Figuur 1** - Kuroki, T., Nagao, N. & Nakahara, T. *Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. Prog. Brain Res.* **172**, 199-212 (2008)

Uiteindelijk concluderen Kuper en Remington dat een sterke 5-HT<sub>2A</sub> blokkade mogelijk een relatief zwakkere D<sub>2</sub> blokkade antagoniseert en zo beschermt tegen extrapyramidale bijwerkingen<sup>10</sup>. Echter sluiten de ze elke rol van 5-HT<sub>2A</sub> receptoren uit en verklaren de werking van SGA's in de behandeling van schizofrenie volledig door de dopamine D<sub>2</sub> receptor bezetting.<sup>9</sup>

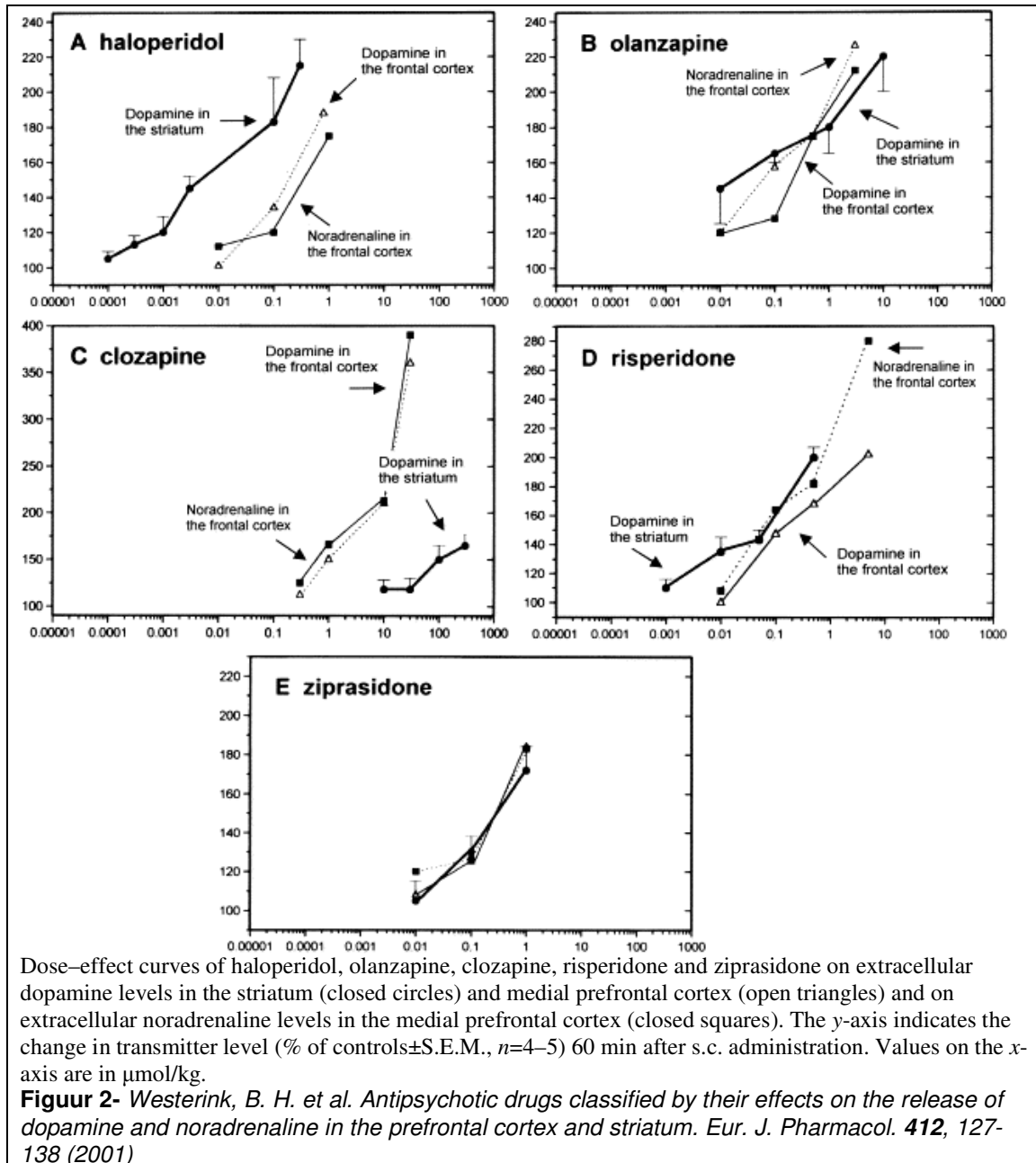
Er is namelijk geen correlatie gevonden tussen klinische verbetering en 5-HT<sub>2A</sub> bezetting in patiënten behandeld met clozapine.<sup>11</sup> Daarnaast sluit een gebrek van significante antipsychotische effecten van de selectieve 5-HT<sub>2A</sub> antagonist M100,907 de potentiële rol van de 5-HT<sub>2A</sub> receptor in de klinische werking van SGA's uit.<sup>9</sup>

### 5-HT<sub>1A</sub> receptor & prefrontaal dopamine

Dopamine en acetylcholine (ACh) zijn van kritiek belang voor cognitie. In patiënten met schizofrenie is er sprake van een verminderde dopaminerge<sup>12 13 14</sup> en cholinerge<sup>15, 16</sup> activiteit. APD's met een relatief grotere bindingspotentie/affiniteit voor 5-HT<sub>2a</sub> receptoren dan voor D<sub>2</sub> receptoren verbeteren negatieve symptomen en cognitieve disfunctie bij schizofrenie mogelijk door een verhoogde corticale dopamine afgifte.

Omdat veel SGA's ook voor andere 5-HT receptor subtypes een significante affiniteit hebben is het mogelijk dat deze (ook) een rol spelen in de werkingsmechanismen van SGA's. Stimulatie van 5-HT<sub>1A</sub> en blokkade van 5-HT<sub>2A</sub> zijn mogelijk de basis voor de klinische werking van atypische APD's, door een functionele interactie van de twee receptoren.<sup>17 18 19</sup>

De meeste SGA's, waaronder olanzapine, zorgen voor een stijging van dopamine in de prefrontale cortex en hippocampus.<sup>20</sup>



De dosis-effect curves voor de APD's uit het onderzoek van Westerink et al. laten zien dat haloperidol (typische APD) het meest effectief is in het vrijmaken van dopamine in het striatum, clozapine is hierin veel effectiever in de mediale prefrontale cortex. De effectiviteit van atypische APD's risperidone, olanzapine en ziprasidone verschilt niet voor de twee hersengebieden. De veranderingen in de afgifte van dopamine in het striatum zijn in overeenkomst met de dopamine  $D_2$  receptor blokkerende effecten van APD's, waarvan haloperidol het meest potent is, risperidone, olanzapine en ziprasidone gemiddeld potent en clozapine het minst potent.<sup>21</sup> (zie ook figuur 1)

De waargenomen veranderingen in dopamine (en noradrenaline) in de mediale prefrontale cortex kunnen echter niet volledig verklaard worden door de dopamine D<sub>2</sub> receptor blokkerende eigenschap van de APD's. Andere receptor interacties dragen blijkbaar bij aan de neurochemische veranderingen die deze APD's veroorzaken in de mediale prefrontale cortex.

De resultaten zijn in overeenkomst met de hypothese dat de klinische eigenschappen van atypische APD's veroorzaakt worden door de selectieve stimulatie van de afgifte van dopamine in de mesocorticale dopamine neuronen. Haloperidol en clozapine zijn daarin prototypische drugs; haloperidol induceert vaak extrapyramidale bijwerkingen, terwijl deze bijwerkingen bij clozapine vrijwel afwezig zijn. De atypische APD's risperidone, olanzapine en ziprasidone worden vaak gekarakteriseerd als 'intermediate', omdat ze tussen haloperidol en clozapine zitten wat betreft dopamine D<sub>2</sub> receptor blokkerende potentie en alleen bij een hogere dosis extrapyramidale bijwerkingen te verwachten zijn.  
<sup>22 23 24</sup>

Ook uit ander onderzoek blijkt dat Olanzapine en risperidone de dopamine afgifte verhogen in de medial prefrontal cortex (mPFC) en nucleus accumbens (NAC).<sup>25</sup> 5-HT<sub>1a</sub> agonisme wordt ook gesuggereerd bij te dragen aan de toename in corticale dopamine afgifte.

Uit onderzoek van Ichikawa et al. blijkt dat atypische APD's (clozapine, olanzapine en risperidone) via 5-HT<sub>2a</sub> en relatief zwakke D<sub>2</sub> receptor blokkade mogelijk 5-HT<sub>1a</sub> receptor stimuleert wat de dopamine afgifte in de mPFC verhoogd.<sup>26</sup>

Deze effecten zijn mogelijk de basis van de neurocognitieve effecten van SGA's op schizofrenie, omdat gedacht wordt dat SGA's de hypofrontale cognitieve problemen van de conditie normaliseren.

Onderzoeken met selectieve 5-HT<sub>2A</sub> antagonist<sup>27 28</sup> en 5-HT<sub>2A/2C</sub> agonisten<sup>29</sup> suggeren dat een relatief hogere ratio van 5-HT<sub>2A</sub> tot D<sub>2</sub> antagonisme bijdraagt aan de potentiatie van APD-geïnduceerde prefrontale dopamine release.

## Dopamine & Reward

Dopaminerge hersenregio's zijn betrokken bij 'reward' (beloning) processen.<sup>30 31</sup>

Blokkade van de dopamine D<sub>2</sub> receptoren (ook door APD's) in het ventrale striatum (inclusief nucleus accumbens) interfereert mogelijk met award anticipatie.<sup>32 33 34</sup>

Aangezien het D<sub>2</sub> antagonistische effect groter is voor typische APD's dan voor atypische, valt bij typische APD's een sterkere demping van reward systeem activatie te verwachten.

Uit onderzoek van Schlagenauf et al. blijkt dat patienten met schizofrenie behandeld met typische APD's reageren met een verminderde ventrale striatale activatie tijdens reward anticipatie. Wanneer de patienten afstappen op de atypische APD olanzapine is dit niet meer het geval, wat er mogelijk op duidt dat olanzapine niet interfereert met reward anticipatie.<sup>35</sup>

Het onderzoek van Abler et al. laat echter zien dat een eenmalige dosis van olanzapine in gezonde mensen activatie van het reward-systeem reduceert.<sup>36</sup>

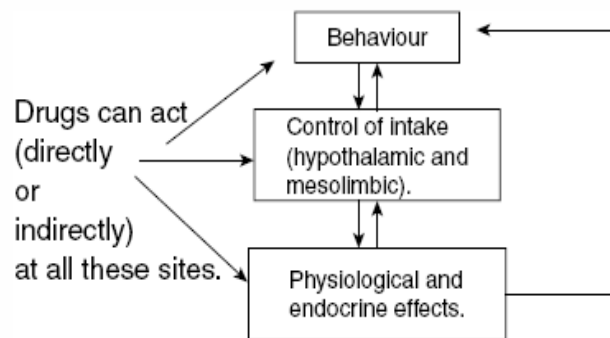
## Bijwerkingen APD's

Hoewel atypische antipsychotische drugs voordelen hebben ten opzichte van eerder gebruikte medicijnen gaan ook de APDs niet zonder bijwerkingen gepaard. Een van de belangrijke bijwerkingen van verschillende atypische APD's is de significante toename in lichaamsgewicht.<sup>37 38</sup> Dat het gewicht toeneemt is in het specifiek van belang voor schizofrenie patiënten omdat deze vaak al last hebben van overgewicht en verhoogde niveaus van visceraal vet.<sup>39</sup> De toename in lichaamsgewicht heeft verdere gevolgen op de mortaliteit, geassocieerd met hypertensie, beroertes, hart- en vaatziekten en osteoarthritis.<sup>40</sup> Daarnaast kunnen de medicijnen ook andere metabole verstoringen veroorzaken waaronder hyperinsulinemia en type II diabetes. Het is nog niet duidelijk of deze verstoringen verband houden met de toename in gewicht. Doordat niet duidelijk is wat de onderliggende mechanismen zijn van deze bijwerkingen is er dringend behoefte aan accurate diermodellen om deze mechanismen te kunnen onderzoeken.<sup>41</sup>

Het onderzoeken van deze mechanismen is echter zeer gecompliceerd omdat APDs farmacologisch gezien zeer veel interacties kunnen aangaan met diverse receptoren. Daarnaast zijn er veel mogelijkheden waardoor het gewicht kan toenemen: APDs kunnen bijvoorbeeld voor sedatie zorgen, ze kunnen de eetlust stimuleren, de hormonale systemen beïnvloeden, etc. Elk van deze effecten kan ervoor zorgen dat de energie uitgave minder wordt dan de energie opname en dat het gewicht dus toeneemt. Het is dus niet verbazingwekkend dat er nog geen consensus is bereikt over welke mechanismen betrokken zijn bij de door APDs geïnduceerde toename in gewicht.<sup>42</sup> (zie figuur 3)

De snelle en substantiële toename in gewicht na toediening van de medicijnen maakt de effecten van APD's een interessant model voor de etiologie van obesitas. Diermodellen zijn tot op heden echter inconsistent, met verschillen tussen soorten, lijnen, sexe en dosering van de APD behandeling.<sup>43 44 45</sup>

De meest consistente effecten op lichaamsgewicht zijn momenteel gezien bij chronische toediening van olanzapine in vrouwelijke ratten en muizen, waar een significante toename in lichaamsgewicht zichtbaar is.<sup>46 47 45</sup>



**Figuur 3:** mogelijke interacties APDs en gewichtstoename

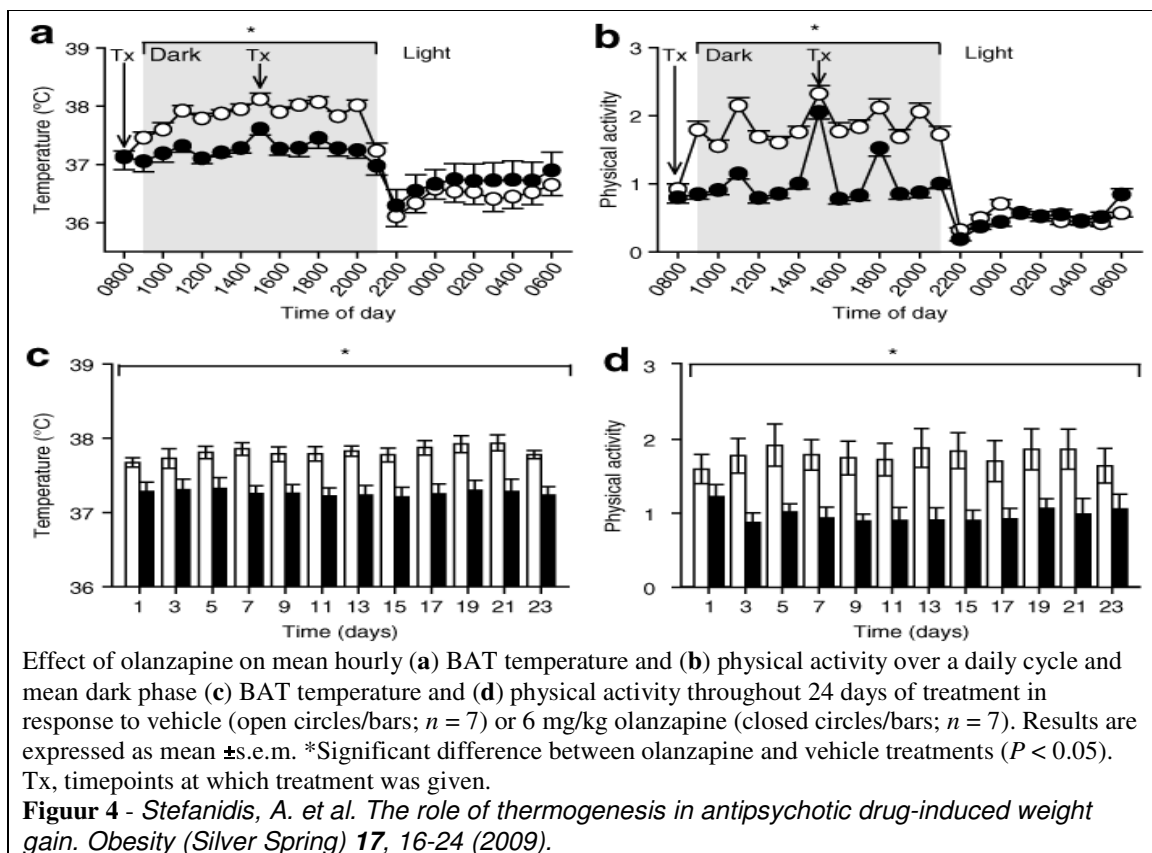


## Bijwerkingen Olanzapine & thermoregulatie

Olanzapine is een voorbeeld van een APD die gebruikt wordt bij het behandelen van schizofrenie. Het is van olanzapine bekend dat dit voor een significante toename in gewicht bij mensen zorgt. Een vergrote eetlust, een stijging in de voedselinname, een grotere middelomtrek en vetopslag zijn andere gevolgen van het gebruiken van dit medicijn. Daarnaast leidt het tot verhoogd leptine, verhoogd insuline en insuline resistentie. Er is dus een verhoogd risico op het krijgen van diabetes.<sup>41</sup> Er zijn meerdere onderzoeken geweest waarin geprobeerd is de effecten van olanzapine op de mens in diermodellen na te bootsen. Zoals eerder genoemd is het probleem hierbij echter dat de effecten van olanzapine sekse gebonden zijn, waarbij de toename in gewicht alleen bij vrouwelijke ratten wordt gevonden en er bij de mannetjesratten een tegenovergesteld effect wordt gevonden: bij hen neemt het lichaamsgewicht juist af.<sup>41 48</sup>

Van de verschillende atypische APD's heeft olanzapine na clozapine het meeste impact op het lichaamsgewicht.<sup>49</sup> De toename in lichaamsgewicht wordt waarschijnlijk veroorzaakt door hyperfagie en in sommige gevallen speelt een verminderde energie uitgave door een lagere activiteit een rol.<sup>46</sup>

De energie uitgave, met name die betrokken bij thermoregulatie, in relatie tot de stijging in lichaamsgewicht na toediening van olanzapine is door Stefanidis et al. onderzocht in vrouwtjes ratten.<sup>50</sup>



Er is een circadiaan ritme zichtbaar in de temperatuur in bruin vetweefsel (BAT) met een verhoging gedurende de donkerperiode en een lagere temperatuur tijdens de lichtperiode. Dit is het geval bij zowel de olanzapine behandelde dieren als de vehicle behandelde (controle) dieren. De verhoogde BAT temperatuur tijdens de donkerperiode wordt significant verlaagd door olanzapine behandeling ( $P < 0,005$ ) ten opzichte van de controle, terwijl tijdens de lichtperiode er geen verschil in temperatuur is. (figuur 4A) De discrepantie in BAT temperatuur tussen de twee groepen tijdens de donkerperiode is aanwezig gedurende de volledige olanzapine behandelingsperiode. (figuur 4C)

Verder zorgt olanzapine behandeling voor een verminderde fysieke activiteit tijdens de donkerperiode ( $P < 0,01$ ) en geen verandering in activiteit tijdens lichtperiode. (figuur 4B) Ook deze veranderingen zijn gedurende de hele behandelingsperiode aanwezig. (figuur 4D)

Het blijkt dat chronische orale consumptie van olanzapine zorgt voor stijging in voedselinname en een aanhoudende vermindering in thermogenetische activiteit in bruin vetweefsel (BAT) en in fysieke activiteit. Het netto effect van deze veranderingen is een snelle stijging in lichaamsgewicht gedurende de eerste helft van behandeling (24 dagen) wanneer er sprake is van een verhoogde energie inname en een verlaagde energie uitgifte. Het daarop volgende verhoogde lichaamsgewicht is waarschijnlijk het gevolg van de blijvende verminderde thermogenetische en fysieke activiteit in combinatie met een gelijke voedselinname als de controle dieren.

## **APD's & Hypothermie**

Lichaamstemperatuur wordt gereguleerd door de preoptische anterior hypothalamus waarbij dopamine, serotonine, noradrenaline en alfa-adrenerge receptoren betrokken zijn. Hypothermie wordt gedefinieerd als een lichaamstemperatuur onder de  $35^{\circ}\text{C}$  en is een bekende bijwerking van APD's.

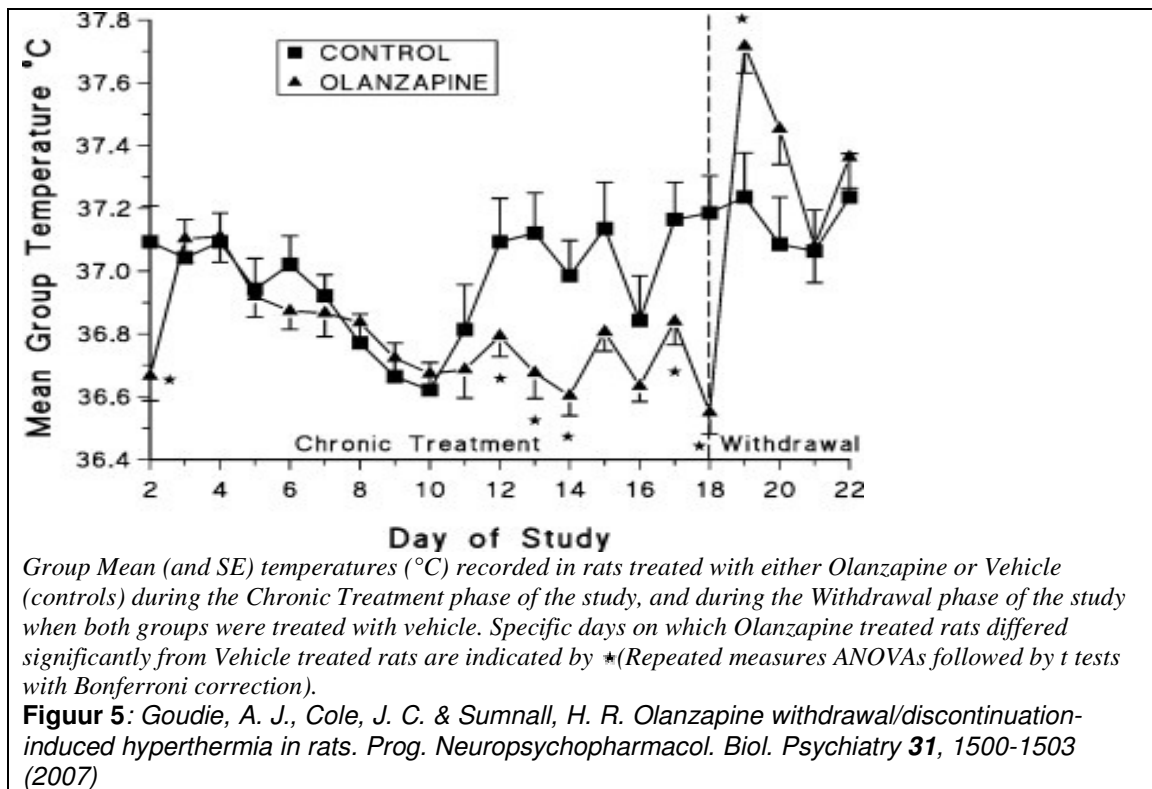
Stimulatie van 5-HT<sub>2</sub> en dopamine receptoren kan leiden tot een stijging van lichaamstemperatuur. Op basis van klinische resultaten lijkt het dat antagonisme van 5-HT<sub>2</sub> receptoren meer waarschijnlijk hypothermie veroorzaakt<sup>51</sup>

In 55% van de klinische gevallen van APD gerelateerde hypothermie is er sprake van atypische APD's, met schizofrenie als meest voorkomende diagnose.<sup>52</sup>

Lage doseringen van clozapine produceren hypothermie in ratten<sup>53</sup>. Met behulp van verschillende selectieve receptor blokkerende stoffen kan de rol van 5-HT receptoren (5-HT<sub>1a</sub> en 5-HT<sub>2</sub>), dopamine receptoren (D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub>), alfa-adrenoceptoren (alfa1 en alfa2) en muscarine receptoren onderzocht worden, door te kijken of ze de clozapine geïnduceerde hypothermie kunnen antagونيسeren. Het blijkt dat de clozapine geïnduceerde hypothermie volledig wordt geantagoniseerd door een selectieve D<sub>1</sub> receptor antagonist (SCH 23390) en deels geantagoniseerd door een selectieve D<sub>2</sub> receptor antagonist (raclopride). De overige selectieve receptor antagonisten (5-HT, alfa-adreno en muscarine) blijken de hypothermie niet te antagونيسeren. Clozapine is dus mogelijk een deels agonist van dopamine D<sub>1</sub> receptor.<sup>54</sup>

## Olanzapine & Hypothermie

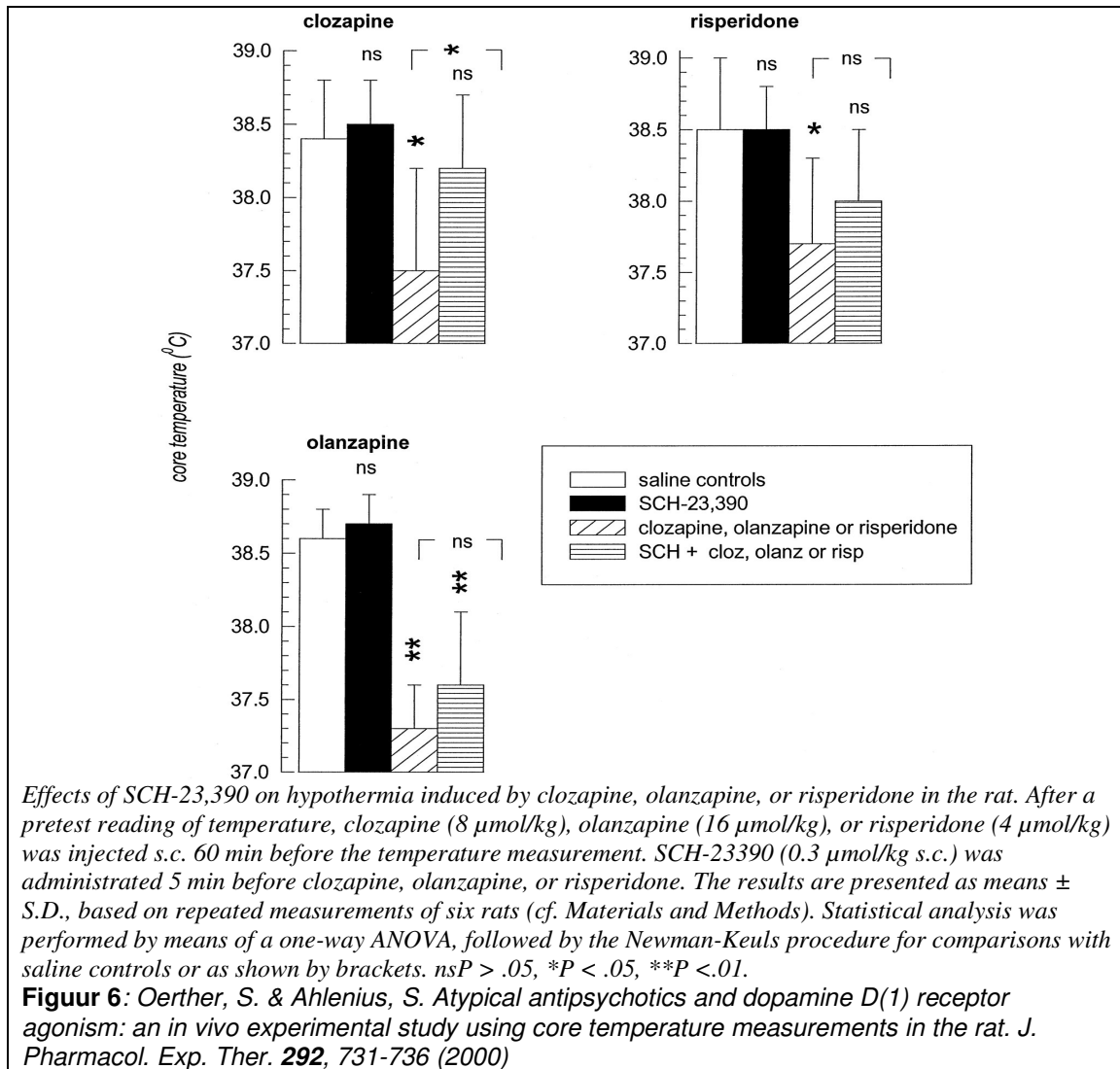
Het effect van chronische behandeling en stoppen van behandeling met olanzapine op de thermoregulatie is door Goudie et al. in ratten bestudeerd.<sup>55</sup>



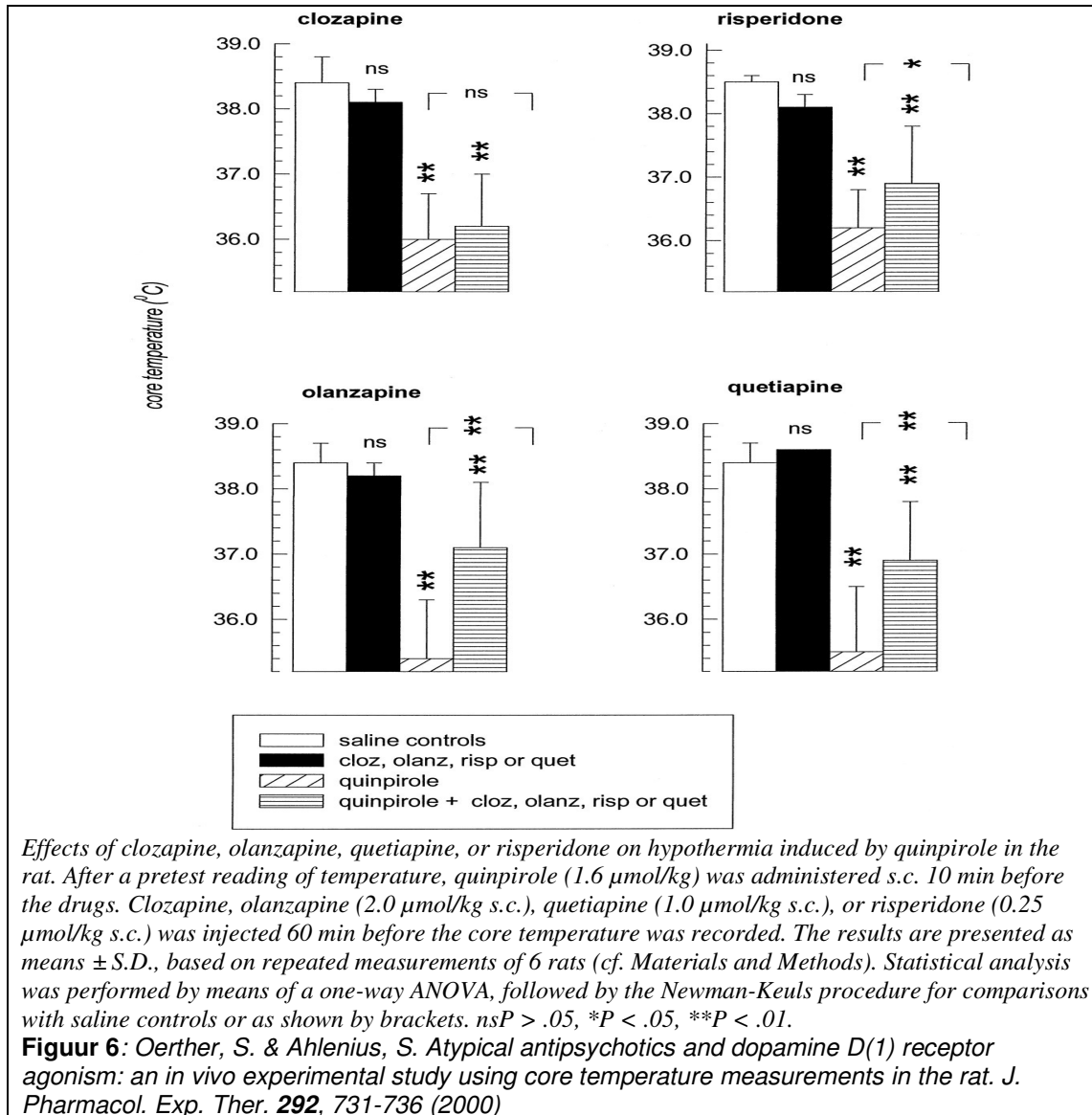
De in eerste instantie door olanzapine geïnduceerde hypothermie laat snel volledige tolerantie zien. Na het bereiken van de volledige tolerantie blijft de hypothermie consistent aanwezig na dag 12 en lijkt het effect van olanzapine heringesteld. Een mogelijke verklaring hiervoor is de ophoping van olanzapine over de dagen, maar dit is onwaarschijnlijk omdat bij het stoppen van toedienen op de eerste dag al hyperthermie zichtbaar is.

Bij een andere verklaring speelt de door olanzapine geïnduceerde toename in gewicht bij vrouwtjes ratten een rol.<sup>56 45 57</sup> Dit heeft mogelijk de farmacokinetiek van olanzapine veranderd, wat resulteert in het herinstellen van de hypothermie. Bij behandeling met clozapine zijn zulke effecten op lichaamsgewicht en vetopslag niet zichtbaar in vrouwtjes ratten.<sup>58 59</sup> De door clozapine geïnduceerde hypothermie wordt ook niet heringesteld na het ontwikkelen van volledige tolerantie<sup>60</sup>, wat het idee van het veranderen van farmacokinetiek van olanzapine door veranderingen in lichaamscompositie ondersteunt. Een laatste mogelijke verklaring voor het herintreden van hypothermie heeft te maken met feit dat de hypothermie geïnduceerd kan worden door de werking van olanzapine op verschillende receptoren.<sup>61</sup> Het is mogelijk dat tolerantie voor olanzapines initiële effect door de ene receptor vervolgens een vergelijkbaar effect 'ontmaskert' gemediteerd door een andere receptor.

Oerther et al. onderzochten de rol van dopamine (D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub>) receptoren bij de effecten van APD's olanzapine, risperidone en quetiapine op de lichaamstemperatuur in ratten, in vergelijking tot zulke effecten geïnduceerd door clozapine.<sup>62</sup>



Clozapine, olanzapine (en risperidone) produceren een statistisch significante daling in lichaamstemperatuur, in vergelijking met vehikel behandelde controles. De clozapine geïnduceerde hypothermie wordt geantagoniseerd door de dopamine D<sub>1</sub> receptor antagonist SCH-23,390. Dit geldt niet voor de olanzapine en risperone geïnduceerde hypothermie.



De selectieve dopamine D<sub>2</sub>-like receptor agonist quinpirole produceert een statistisch significante daling in lichaamstemperatuur, in vergelijking met vehikel behandelde controles. De hypothermie wordt significant geantagoniseerd door olanzapine, risperidone en quetiapine, maar niet door clozapine.

Clozapine en olanzapine zijn deels dopamine D<sub>2</sub> receptor agonisten<sup>63 64 65</sup>. Dit zou het antagonisme van de quinpirole geïnduceerde hypothermie door olanzapine kunnen verklaren, maar onder deze omstandigheden gold dit niet voor clozapine.

Uit de resultaten blijkt dat clozapine voornamelijk dopamine D<sub>1</sub> receptoren stimuleert in vergelijking met olanzapine, risperidone en quetiapine. Verder blijkt dat olanzapine, risperidone en quetiapine voornamelijk dopamine D<sub>2</sub> receptoren blokkeren in vergelijking met clozapine.

De stimulatie van dopamine D<sub>1</sub> receptoren, met name in de prefrontale cortex is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het 'voorkeursprofiel' van clozapine op cognitieve functie bij schizofrenie.

De door olanzapine geïnduceerde hypothermie kan geblokkeerd worden door de selectieve dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist pimozide en niet door dopamine D<sub>1</sub> receptor antagonist SCH 23390. Dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonist apomorfine en selectieve dopamine D<sub>2</sub> receptor agonist talipexole produceren beide hypothermie in ratten. Olanzapine blokkeert (alleen in hoge dosis) significant hypothermie veroorzaakt door apomorfine en talipexole. produced by both apomorphine and talipexole. Dit wijst er op dat olanzapine deels werkt als een agonist op dopamine D<sub>2</sub> receptoren betrokken bij thermoregulatie.<sup>66</sup>

Er zijn een aantal 'case-reports' bekend van olanzapine geïnduceerde hypothermie bij mensen. Vaak is er in de kliniek sprake van een samenspel van omstandigheden, waarvan gebruik van olanzapine een factor is. Bij een case-report<sup>67</sup> van een patiënt met hypothermie speelt olanzapine mogelijk een rol, in combinatie met thyroïde abnormaliteit. Het is niet waarschijnlijk dat de hypothyroïdisme op zichzelf de hypothermie heeft veroorzaakt, dus het is waarschijnlijk dat olanzapine een rol speelt, al dan niet in combinatie met hypothyroïdisme.

De olanzapine geïnduceerde hypothermie kan veroorzaakt worden door de effecten op het dopamine systeem, oftewel het antagonisme van de D<sub>2</sub> receptor<sup>68</sup>, een mechanisme wat onderbouwd is met verschillende dierexperimenten.<sup>62</sup> De alternatieve hypothese is dat de hypothermische effecten van APD's voornamelijk veroorzaakt worden door de effecten op het serotonine systeem, door antagonisme van de 5-HT<sub>2a</sub> receptor, waar olanzapine ook op werkt.<sup>69,70</sup>

Bewijs dat de stijging van dopamine afgifte in prefrontale vooral komt door blokkade van de 5-HT<sub>2a</sub> receptor komt van het feit dat een vergelijkbaar effect veroorzaakt wordt door 5-HT<sub>2A</sub> en 5-HT<sub>2AC</sub> receptor antagonisten M100907 en ritanserin.<sup>71 72</sup>

Onder normale condities is er een balans tussen dopamine met als doel de lichaamstemperatuur te verlagen en serotonine om de lichaamstemperatuur te verhogen.<sup>73</sup> Atypische APD's met een hogere affiniteit om de 5-HT<sub>2a</sub> receptor te antagoniseren en minder de D<sub>2</sub> receptor veroorzaken dus een disbalans met voorkeur om de lichaamstemperatuur te verlagen. Daarnaast heeft het blokkeren van de alfa2-adrenerge receptor mogelijk ook een hypotherm effect door inhibitie van perifere reacties op lichaamskoeling.<sup>52</sup>

## Vraagstelling

Het is nog steeds onduidelijk of de werking van de SGA's gebaseerd is op een interactie tussen het serotonine (5-HT) en dopamine systeem. Is de werking van atypische APD's te verklaren door relatief sterke blokkade van de 5-HT<sub>2a</sub> receptoren, gecombineerd met een zwakker antagonisme van dopamine D<sub>2</sub> receptoren? Of verklaart de alternatieve hypothese van de Kapur en Seeman de werking beter, die de verschillen tussen typische en atypische APD's volledig toeschrijven aan alleen de dopamine D<sub>2</sub> receptor interactie.

Daarnaast zijn de mechanismen achter de werking (en de bijwerkingen) van olanzapine onduidelijk. Zoals eerder genoemd blijken de effecten op lichaamsgewicht in het ratten diermodel sekse gebonden, waarbij de toename in gewicht alleen bij vrouwelijke ratten waargenomen wordt.

Topiramate (TPM) is een anti-epilepticum en heeft bij mensen een tegenovergesteld effect: het zorgt voor een afname in lichaamsgewicht en een verbetering van de insulinegevoeligheid.<sup>52</sup> Topiramate wordt dan ook voorgesteld om als tegenhanger van olanzapine te gebruiken om zo de negatieve bijwerkingen op te heffen.<sup>74 75</sup>

In het onderzoek worden de effecten van olanzapine en topiramate op de gewichtsregulatie, voedselpatronen en thermoregulatie in vrouwtjes ratten onderzocht.

De vraag is vervolgens welke hypothese de olanzapine resultaten ondersteund. Dit op basis van de verwachte olanzapine geïnduceerde toename in lichaamsgewicht en hypothermie. Aan de hand van extra experimenten zoals het toedienen van een 5-HT<sub>1A</sub> antagonist en een sucrose test, kan de mogelijke betrokkenheid van serotonine (5-HT) ofwel dopamine receptoren bediscussieerd worden.

## **Materiaal & Methode**

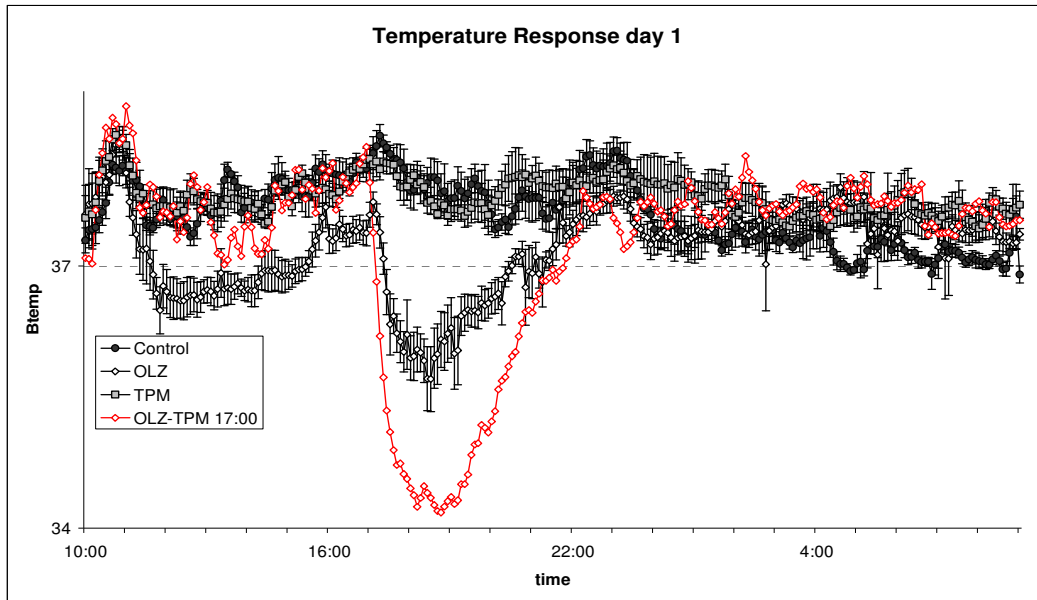
Zeventien vrouwelijke Wistar ratten zijn verdeeld over drie groepen met een gelijk gemiddeld lichaamsgewicht; controle (saline, n=5), olanzapine (n=6) en topiramate (n=6). De ratten zijn voorzien van een maagcanule om de drugs toe te dienen en een telemetrie zender om de activiteit en temperatuur te meten. De ratten zijn gehuisd in individuele kooien met een licht/donker cyclus van 12 uur (licht aan om 23:00). Van dag -44 tot -23 kunnen de dieren wennen aan hun omgeving waarbij er standaard chow en water ad lib. aanwezig is. Op dag -23 worden de dieren geopereerd waarbij er een maagcanules en telemetrie zenders geplaatst wordt. De 22 dagen na de operatie (dag -22-0) kunnen de ratten herstellen. Ook hier zijn standaard chow en water ad lib. aanwezig. Vanaf dag 0 wordt gedurende de rest van het experiment de drugs toegediend.

De drugs, olanzapine (10 mg/kg dag), topiramate (50mg/kg/dag) en saline (controle), worden tweemaal daags via de maagcanule toegediend, aan het begin van de donkerfase en halverwege de donkerfase. Op dag 0 wordt er ook overgegaan van chow naar een medium fat dieet. Aan het eind van het experiment worden de ratten opgeofferd en wordt weefselanalyse uitgevoerd om onder andere het percentage en de verdeling van het vetweefsel te bepalen. Gedurende het experiment wordt dagelijks lichaamsgewicht, voedsel en water inname, activiteit en temperatuur geregistreerd.



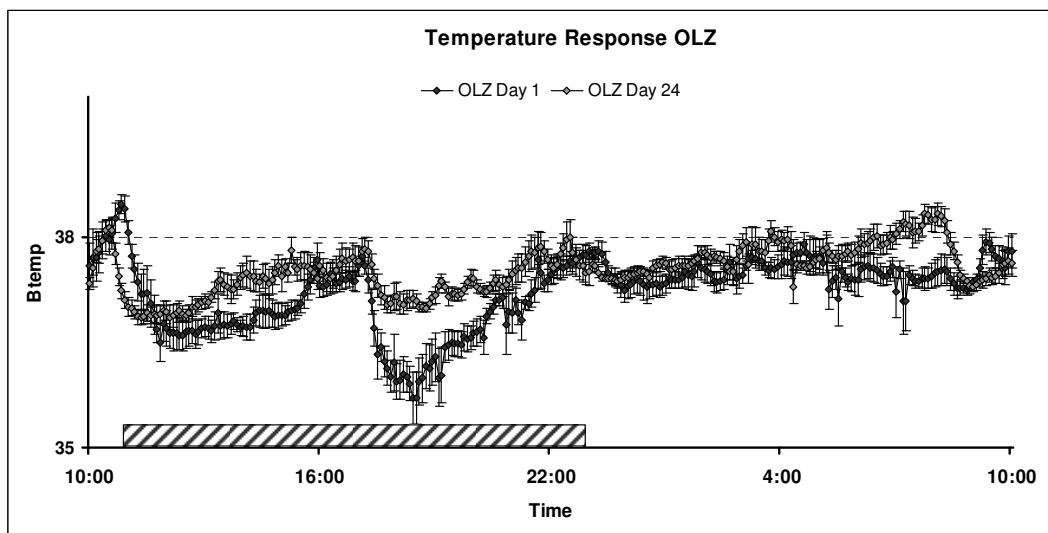
## Resultaten

### Effect olanzapine op lichaamstemperatuur



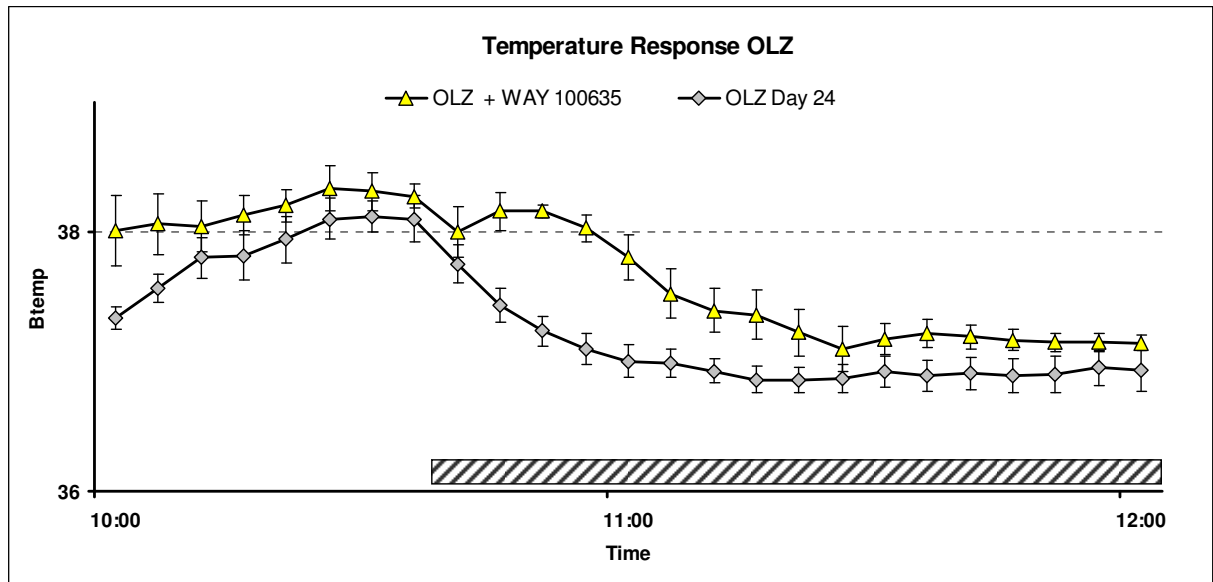
**Figuur 7:** Effect olanzapine, topiramate en saline (controle) op lichaamstemperatuur dag 1

Er is een duidelijk circadiaan ritme zichtbaar in de lichaamstemperatuur van de controle en topiramate behandelde ratten, met een hogere temperatuur tijdens de donkerperiode en een lagere temperatuur tijdens de lichtperiode. Olanzapine veroorzaakt een (acute) hypothermie ten opzichte van de controle ratten op dag 1. Deze hypothermie is duidelijker zichtbaar na de tweede injectie halverwege de donkerperiode (tijdstip 17:00 uur) dan na de eerste injectie aan het begin van de donkerperiode (tijdstip 11:00 uur). Gelijktijdig van zowel olanzapine als topiramate zorgt voor een extreme hypothermie.



**Figuur 8:** Effect olanzapine op lichaamstemperatuur dag 1 vergeleken met dag 24

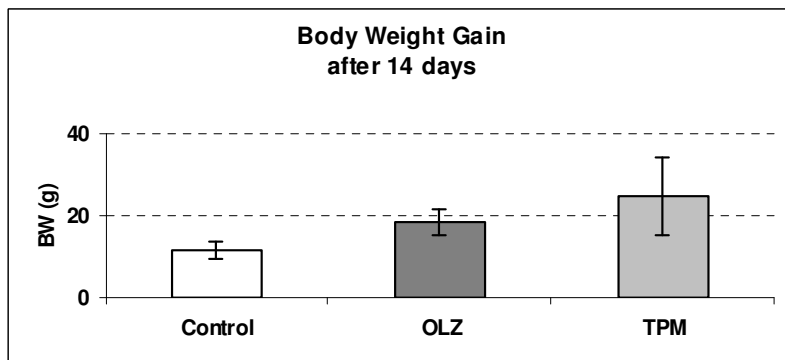
Na 24 dagen chronisch toedienen van olanzapine is er nog steeds een hypothermische reactie zichtbaar. De hypothermie na de tweede injectie (tijdstip 17:00 uur) is echter aanzienlijk verminderd ten opzichte van dag 1 en is nu ongeveer gelijk aan reactie op de eerste injectie (tijdstip 11:00 uur).



**Figuur 9:** Effect olanzapine op lichaamstemperatuur op dag 24 vergeleken met olanzapine +5-HT<sub>1A</sub> antagonist (WAY 100635)

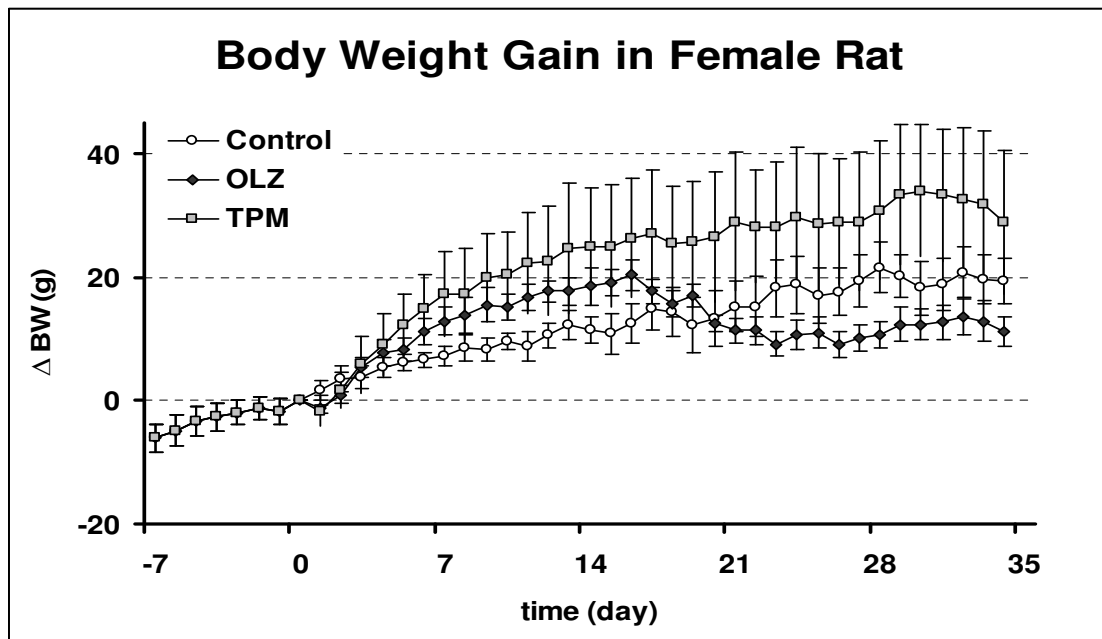
Het toedienen van een 5-HT<sub>1A</sub> antagonist (WAY 100635) lijkt de hypothermie niet (significant) te verminderen, hooguit het inzetten iets te vertragen.

### Effect olanzapine op lichaamsgewicht en lichaamscompositie



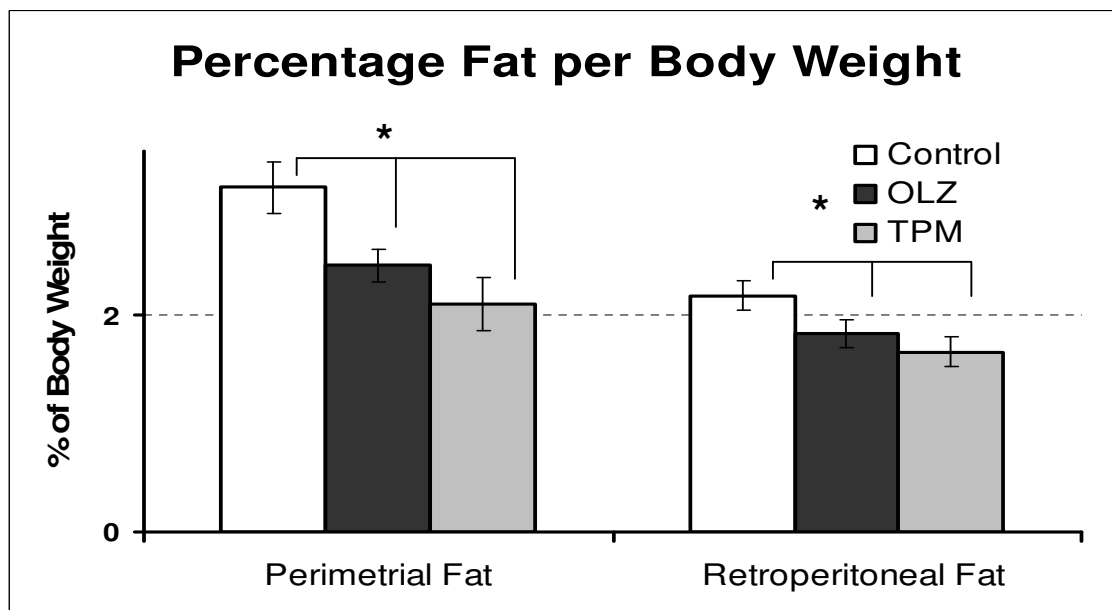
**Figuur 10** – Effect olanzapine, topiramate en saline (controle) op toename lichaamsgewicht na 14 dagen

Gedurende het experiment neemt in alle groepen het lichaamsgewicht toe op medium vet dieet. Na 14 dagen lijkt olanzapine het lichaamsgewicht te verhogen ten opzichte van de controle ratten. Ook topiramate zorgt voor een duidelijke stijging in lichaamsgewicht, echter met een grote 'standard error of the mean' (SEM).



**Figuur 11** - Effect olanzapine, topiramate en controle op toename lichaamsgewicht gedurende 34 dagen

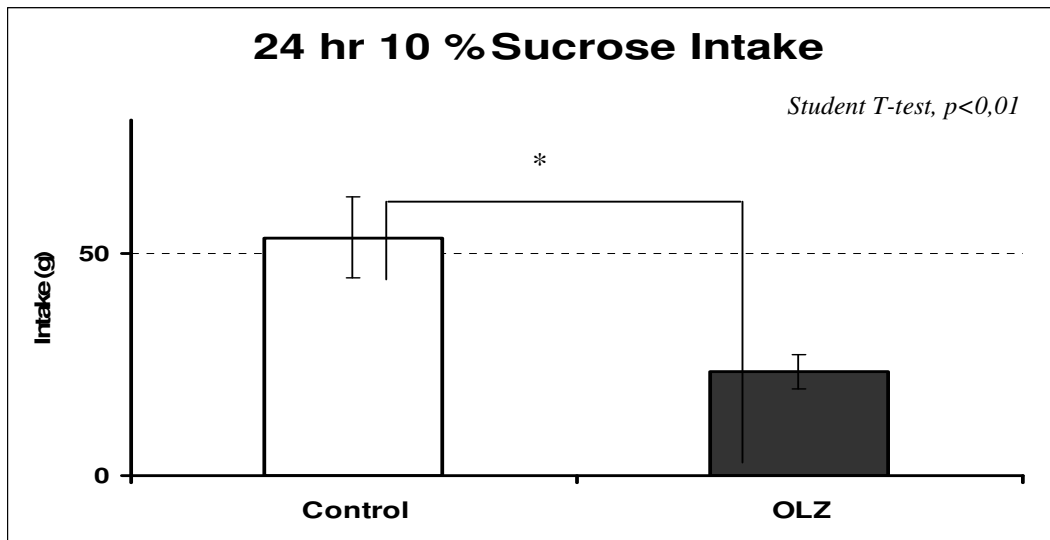
Langer dan 14 dagen toedienen van olanzapine neemt het gewicht echter weer af en eindigt uiteindelijk zelfs onder de controle groep.



**Figuur 12** - Effect olanzapine, topiramate en controle op percentage vet gerelateerd aan lichaamsgewicht op dag 35

Uit de weefselanalyse aan het eind van het experiment blijkt dat na 35 dagen olanzapine (en topiramate) significant het percentage vet gerelateerd aan het lichaamsgewicht verlaagd ten opzichte van de controle ratten.

#### Effect olanzapine op sucrose inname



**Figuur 13** – Effect olanzapine op sucrose inname

Gedurende het experiment hebben we eenmalig het gewone drinkwater 24 uur vervangen voor water met 10% sucrose opgelost, waar de ratten onbeperkt van kunnen drinken. De olanzapine dieren nemen significant minder sucrose in en compenseren ook niet in de lichtfase.

## Discussie

Na 14 dagen lijkt olanzapine het lichaamsgewicht van de vrouwtjesratten te verhogen ten opzichte van de controle dieren. (figuur 10)

Na 35 dagen verschilt het gewicht van olanzapine behandelde dieren echter niet meer met de controledieren (en zit er zelfs onder). (figuur 11)

De totale activiteit van olanzapine ratten is niet verlaagd, de voedselinname is wel verminderd (resultaten niet getoond). Desensibilisatie voor het medicijn is een mogelijke verklaring, blokkering van het reward systeem kan hierbij ook een rol spelen.

Na 35 dagen verlaagt olanzapine (en topiramate) significant het percentage vet gerelateerd aan het lichaamsgewicht ten opzichte van de controle ratten. (figuur 12)

Dit zal ook zeker een rol spelen bij de waargenomen effecten op het lichaamsgewicht.

De veranderingen in lichaamscompositie hebben mogelijk effect op de farmacokinetiek van olanzapine, zoals eerder genoemd in de inleiding.

Olanzapine veroorzaakt een duidelijke hypothermie op dag 1 (figuur 7). Deze hypothermie blijft aanwezig gedurende het experiment, de hypothermische reactie is na 24 dagen toedienen van olanzapine echter aanzienlijk verminderd (figuur 8), met name de reactie op de tweede injectie halverwege de donkerperiode. Hier speelt mogelijk ook desensibilisatie voor het medicijn een rol.

Het toedienen van een 5-HT<sub>1A</sub> antagonist (WAY 100635) lijkt de hypothermie niet (significant) te verminderen, hooguit het inzetten iets te vertragen. (figuur 9)

Opmerkelijk is de korte stijging in lichaamstemperatuur die optreedt na het toedienen van de 5-HT<sub>1A</sub> antagonist en buiten het natuurlijke ritme valt. Er is wel een (minimaal) effect van de 5-HT<sub>1A</sub> blokkade op lichaamstemperatuur zichtbaar. Zoals eerder genoemd blijkt dat atypische APD's (clozapine, olanzapine en risperidone) via 5-HT<sub>2a</sub> en relatief zwakke D<sub>2</sub> receptor blokkade mogelijk 5-HT<sub>1a</sub> receptor stimuleert wat de dopamine afgifte in de mPFC verhoogd.<sup>26</sup>

De 5-HT<sub>1A</sub> receptor speelt blijkbaar dus wel een rol bij thermoregulatie, echter wijzen deze resultaten er op dat alleen 5-HT<sub>1A</sub> antagonisme onvoldoende is om de hypothermie tegen te gaan en spelen andere receptoren zoals 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> en D<sub>2</sub> waarschijnlijk ook een rol. Vervolg experimenten met olanzapine geïnduceerde hypothermie en toediening van (combinaties) van selectieve receptor antagonisten en agonisten is nodig om de betrokkenheid van de verschillende receptoren te bevestigen danwel uit te sluiten.

Uit de sucrose test blijkt dat olanzapine dieren significant minder sucrose innemen en ook niet compenseren de lichtfase. Het totaal aantal ingenomen kcal is hetzelfde als de voorgaande dag, dus ze kunnen wel compenseren maar hebben geen behoefte aan sucrose. Dit duidt op een blokkering van het reward systeem, aangezien glucosewater als 'lekker' wordt beschouwd ten opzicht van gewoon water. Dit is in overeenkomst met het eerder genoemde onderzoek van Abler et al. waaruit blijkt dat een eenmalige dosis van olanzapine in gezonde mensen activatie van het reward-systeem reduceert.<sup>36</sup>

Bij olanzapine geïnduceerde toename in lichaamsgewicht lijkt energie uitgave een belangrijke component<sup>50</sup>

De resultaten ondersteunen de alternatieve hypothese van Kapur en Seeman niet, aangezien er duidelijk meer receptoren dan alleen de dopamine D<sub>2</sub> receptor betrokken zijn bij de werking van atypische APD's zoals olanzapine.

Over het algemeen kan worden gesteld dat atypische APD's een complex farmacologisch profiel hebben, met affiniteit voor talrijke receptor en geen selectiviteit heeft voor een enkele receptor of molecuul. Verder onderzoek is nodig om de dopamine-serotonine interacties via verschillende 5-HT receptor subtypes te verduidelijken en te bepalen hoe deze informatie gebruikt kan worden voor het ontwerpen van nieuwe antipsychotica.

## Referenties

1. Kane, J. M., Honigfeld, G., Singer, J. & Meltzer, H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol. Bull.* **24**, 62-67 (1988).
2. Meltzer, H. Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **99 Suppl**, S18-27 (1989).
3. Kuroki, T., Nagao, N. & Nakahara, T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog. Brain Res.* **172**, 199-212 (2008).
4. Farde, L. & Nordstrom, A. L. PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br. J. Psychiatry Suppl.* (**17**), 30-33 (1992).
5. Pilowsky, L. S. et al. Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* **350**, 490-491 (1997).
6. Matsubara, S. & Meltzer, H. Y. Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT<sub>2</sub> receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci.* **45**, 1397-1406 (1989).
7. Leysen, J. E., Janssen, P. M., Schotte, A., Luyten, W. H. & Megens, A. A. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT<sub>2</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)* **112**, S40-54 (1993).
8. Schotte, A. et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* **124**, 57-73 (1996).
9. Kapur, S. & Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **158**, 360-369 (2001).
10. Kapur, S. & Remington, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **153**, 466-476 (1996).
11. Travis, M. J. et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. A SPET study using the novel 5-HT<sub>2A</sub> ligand 123I-5-I-R-91150. *Br. J. Psychiatry* **173**, 236-241 (1998).
12. Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* **148**, 1474-1486 (1991).
13. Meyer-Lindenberg, A. et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* **5**, 267-271 (2002).
14. Yang, C. R., Seamans, J. K. & Gorelova, N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* **21**, 161-194 (1999).
15. Crook, J. M., Tomaskovic-Crook, E., Copolov, D. L. & Dean, B. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biol. Psychiatry* **48**, 381-388 (2000).

16. Dean, B., McLeod, M., Keriakous, D., McKenzie, J. & Scarr, E. Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **7**, 1083-1091 (2002).
17. Araneda, R. & Andrade, R. 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub> and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience* **40**, 399-412 (1991).
18. Wadenberg, M. L. & Ahlenius, S. Antipsychotic-like profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* **83**, 43-53 (1991).
19. Millan, M. J. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)<sub>1A</sub> receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **295**, 853-861 (2000).
20. Westerink, B. H. et al. Antipsychotic drugs classified by their effects on the release of dopamine and noradrenaline in the prefrontal cortex and striatum. *Eur. J. Pharmacol.* **412**, 127-138 (2001).
21. Leysen, J. E., Janssen, P. M., Megens, A. A. & Schotte, A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J. Clin. Psychiatry* **55 Suppl**, 5-12 (1994).
22. Hertel, P., Nomikos, G. G., Iurlo, M. & Svensson, T. H. Risperidone: regional effects in vivo on release and metabolism of dopamine and serotonin in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* **124**, 74-86 (1996).
23. Volonte, M., Monferini, E., Cerutti, M., Fodritto, F. & Borsini, F. BIMG 80, a novel potential antipsychotic drug: evidence for multireceptor actions and preferential release of dopamine in prefrontal cortex. *J. Neurochem.* **69**, 182-190 (1997).
24. Arnt, J. & Skarsfeldt, T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* **18**, 63-101 (1998).
25. Kuroki, T., Meltzer, H. Y. & Ichikawa, J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **288**, 774-781 (1999).
26. Ichikawa, J. et al. 5-HT<sub>2A</sub> and D<sub>2</sub> receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J. Neurochem.* **76**, 1521-1531 (2001).
27. Andersson, J. L. et al. Ritanserin potentiates the stimulatory effects of raclopride on neuronal activity and dopamine release selectivity in the mesolimbic dopaminergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **352**, 374-385 (1995).
28. Liegeois, J. F., Ichikawa, J. & Meltzer, H. Y. 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res.* **947**, 157-165 (2002).
29. Ichikawa, J., Dai, J. & Meltzer, H. Y. DOI, a 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release. *Brain Res.* **907**, 151-155 (2001).



30. Knutson, B. & Cooper, J. C. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 411-417 (2005).
31. McClure, S. M., York, M. K. & Montague, P. R. The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* **10**, 260-268 (2004).
32. Heinz, A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur. Psychiatry* **17**, 9-16 (2002).
33. Kapur, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **160**, 13-23 (2003).
34. Menon, M. et al. Temporal difference modeling of the blood-oxygen level dependent response during aversive conditioning in humans: effects of dopaminergic modulation. *Biol. Psychiatry* **62**, 765-772 (2007).
35. Schlagenhauf, F. et al. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* **196**, 673-684 (2008).
36. Abler, B., Erk, S. & Walter, H. Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* **191**, 823-833 (2007).
37. Allison, D. B. & Casey, D. E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* **62 Suppl 7**, 22-31 (2001).
38. Nasrallah, H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* **28 Suppl 1**, 83-96 (2003).
39. Goudie, A. J., Cooper, G. D. & Halford, J. C. Antipsychotic-induced weight gain. *Diabetes Obes. Metab.* **7**, 478-487 (2005).
40. Fontaine, K. R. et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* **101**, 277-288 (2001).
41. Cooper, G. D. et al. Effects of olanzapine in male rats: enhanced adiposity in the absence of hyperphagia, weight gain or metabolic abnormalities. *J. Psychopharmacol.* **21**, 405-413 (2007).
42. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists & North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* **27**, 596-601 (2004).
43. Goudie, A. J., Smith, J. A. & Halford, J. C. Characterization of olanzapine-induced weight gain in rats. *J. Psychopharmacol.* **16**, 291-296 (2002).
44. Pouzet, B., Mow, T., Kreilgaard, M. & Velschow, S. Chronic treatment with antipsychotics in rats as a model for antipsychotic-induced weight gain in human. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **75**, 133-140 (2003).
45. Cooper, G. D., Pickavance, L. C., Wilding, J. P., Halford, J. C. & Goudie, A. J. A parametric analysis of olanzapine-induced weight gain in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* **181**, 80-89 (2005).

46. Arjona, A. A., Zhang, S. X., Adamson, B. & Wurtman, R. J. An animal model of antipsychotic-induced weight gain. *Behav. Brain Res.* **152**, 121-127 (2004).
47. Cope, M. B. et al. Antipsychotic drug-induced weight gain: development of an animal model. *Int. J. Obes. (Lond)* **29**, 607-614 (2005).
48. Albaugh, V. L. et al. Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity (Silver Spring)* **14**, 36-51 (2006).
49. Allison, D. B. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* **156**, 1686-1696 (1999).
50. Stefanidis, A. et al. The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain. *Obesity (Silver Spring)* **17**, 16-24 (2009).
51. Schwaninger, M., Weisbrod, M., Schwab, S., Schroder, M. & Hacke, W. Hypothermia induced by atypical neuroleptics. *Clin. Neuropharmacol.* **21**, 344-346 (1998).
52. van Marum, R. J., Wegewijs, M. A., Loonen, A. J. & Beers, E. Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 627-631 (2007).
53. Maj, J., Sowinska, H., Baran, L. & Palider, W. The central action of clozapine. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **26**, 425-435 (1974).
54. Salmi, P., Karlsson, T. & Ahlenius, S. Antagonism by SCH 23390 of clozapine-induced hypothermia in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **253**, 67-73 (1994).
55. Goudie, A. J., Cole, J. C. & Sumnall, H. R. Olanzapine withdrawal/discontinuation-induced hyperthermia in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **31**, 1500-1503 (2007).
56. Goudie, A. J., Cole, J. C. & Sumnall, H. R. Olanzapine and JL13 induce cross-tolerance to the clozapine discriminative stimulus in rats. *Behav. Pharmacol.* **18**, 9-17 (2007).
57. Patil, B. M., Kulkarni, N. M. & Unger, B. S. Elevation of systolic blood pressure in an animal model of olanzapine induced weight gain. *Eur. J. Pharmacol.* **551**, 112-115 (2006).
58. Baptista, T. et al. Effects of long-term administration of clozapine on body weight and food intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **45**, 51-54 (1993).
59. Albaugh, V. L. et al. Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity (Silver Spring)* **14**, 36-51 (2006).
60. Goudie, A. J., Smith, J. A., Robertson, A. & Cavanagh, C. Clozapine as a drug of dependence. *Psychopharmacology (Berl)* **142**, 369-374 (1999).
61. Blessing, W. W., Seaman, B., Pedersen, N. P. & Ootsuka, Y. Clozapine reverses hyperthermia and sympathetically mediated cutaneous vasoconstriction induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in rabbits and rats. *J. Neurosci.* **23**, 6385-6391 (2003).

62. Oerther, S. & Ahlenius, S. Atypical antipsychotics and dopamine D(1) receptor agonism: an in vivo experimental study using core temperature measurements in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **292**, 731-736 (2000).
63. Jackson, D. M., Wikstrom, H. & Liao, Y. Is clozapine an (partial) agonist at both dopamine D1 and D2 receptors? *Psychopharmacology (Berl)* **138**, 213-216 (1998).
64. Ninan, I. & Kulkarni, S. K. Partial agonistic action of clozapine at dopamine D2 receptors in dopamine depleted animals. *Psychopharmacology (Berl)* **135**, 311-317 (1998).
65. Ninan, I. & Kulkarni, S. K. Differential effects of olanzapine at dopamine D1 and D2 receptors in dopamine depleted animals. *Psychopharmacology (Berl)* **142**, 175-181 (1999).
66. Ninan, I. & Kulkarni, S. K. Antagonism by pimozide of olanzapine-induced hypothermia. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **13**, 541-546 (1999).
67. Blass, D. M. & Chuen, M. Olanzapine-associated hypothermia. *Psychosomatics* **45**, 135-139 (2004).
68. Kapur, S. et al. 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am. J. Psychiatry* **155**, 921-928 (1998).
69. Yamawaki, S., Lai, H. & Horita, A. Dopaminergic and serotonergic mechanisms of thermoregulation: mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**, 383-388 (1983).
70. Schwartz, P. J. et al. Serotonin and thermoregulation. Physiologic and pharmacologic aspects of control revealed by intravenous m-CPP in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* **13**, 105-115 (1995).
71. Wadenberg, M. L., Salmi, P., Jimenez, P., Svensson, T. & Ahlenius, S. Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT<sub>2</sub> receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **6**, 305-310 (1996).
72. Hertel, P., Fagerquist, M. V. & Svensson, T. H. Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha<sub>2</sub> adrenoceptor blockade. *Science* **286**, 105-107 (1999).
73. Yamawaki, S., Lai, H. & Horita, A. Dopaminergic and serotonergic mechanisms of thermoregulation: mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**, 383-388 (1983).
74. Vieta, E. et al. Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* **24**, 374-378 (2004).
75. Kim, J. H., Yim, S. J. & Nam, J. H. A 12-week, randomized, open-label, parallel-group trial of topiramate in limiting weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **82**, 115-117 (2006).