

NEUROANATOMÍA Y NEUROFUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I

Carlos López Jaramillo, Sergio Loaiza Cardona, Juan Pablo Lopera, Andrés Delgado, Alexander Sanz,, Catalina Gil, Andrés Felipe Correa Palacio.

**Universidad de Antioquia – Facultad de Medicina
Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI)**

Contacto: Andrés Felipe Correa correa.af@gmail.com

Proyecto ganador al premio “Mejor Trabajo de Investigación a Realizar”, Congreso Colombiano de Psiquiatría, 2008

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) está caracterizado por un alto grado de recurrencia y cronicidad, siendo la sexta enfermedad en causar el mayor número de pacientes incapacitados en todo el planeta, con los consiguientes costos personales, sociales y económicos que ello significa [1]. Adicionalmente, la gran incidencia de intentos de suicidio y días laborales perdidos en las personas afectadas por este trastorno, lo asocian con niveles importantes de morbilidad y mortalidad [2]. Se ha establecido que la prevalencia mundial de esta enfermedad varía entre 0.2 - 1.6% en la población general, con una distribución homogénea alrededor del mundo, y una prevalencia mayor del TAB II sobre el TAB I [3]. El último Estudio Nacional de Salud Mental en Colombia mostró una prevalencia de 1.8%, relevando el impacto de este problema en la salud pública de nuestra población [4]. El TAB es un trastorno recidivante: más del 90% de los sujetos que tienen un episodio maníaco único presentará futuros episodios. Aunque la mayoría de los sujetos con un TAB I vuelven a la normalidad total entre episodios, algunos (20-30%) siguen mostrando labilidad afectiva y dificultades interpersonales o laborales.

Históricamente se ha considerado como una enfermedad de curso benigno, pero con el avance de la neuropsicología, ha crecido el interés por identificar las alteraciones prominentes no sólo en los episodios maniacos o depresivos, sino también la fase eutímica, donde se presuponía que existía un desempeño similar al de los sujetos sanos. Se han observado evidencias de alteraciones y deterioro cognitivos en un número significativo de estos pacientes durante las fases agudas y en períodos de remisión o eutímicos [5,6]. La presunción de que los pacientes con TAB hacen una recuperación completa entre episodios se ha cambiado por la evidencia que sugiere que la alteración neuropsicológica en este trastorno puede persistir más allá de los episodios de enfermedad [7].

Ahora se sabe que es una enfermedad neuropsiquiátrica debilitante y que se encuentra dentro de las causas principales de discapacidad en el mundo.

Algunas alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo, en quienes padecen el trastorno, han sido consistentemente documentadas, aunque no se han identificado cambios en un campo específico que puedan ser patognomónicos. Los pacientes bipolares tienen déficit atencionales comparados con sujetos sanos, como tiempo de respuesta más lento, menor discriminación y menor número de aciertos en pruebas específicas. La severidad de la manía o la depresión no se correlaciona con este déficit, lo que sugiere que puede ser una característica asociada al trastorno bipolar. Igualmente sucede con la memoria declarativa, la cual parece estar comprometida aún en pacientes eutímicos con respecto a controles, lo cual es consistente con los déficits de aprendizaje que pueden tener estos pacientes [8].

Durante las fases agudas tanto de depresión como de manía se han observado cambios en la fluidez de pensamiento y habla, déficit en aprendizaje y memoria, y alteraciones en los patrones asociativos y en los procesos de atención [5,9]. Gran parte de estos déficit observados parecen remitir durante períodos de eutimia pero algunos pueden persistir en aproximadamente un tercio de los pacientes bipolares [5]. Estos diferentes resultados podrían en parte ser explicados por los diversos errores metodológicos que se han llevado a cabo en estos como son: criterios de remisión no claros, heterogeneidad diagnóstica, ausencia de evaluación longitudinal y efecto de la práctica [5].

Sin embargo, es posible que las disfunciones encontradas sean secundarias a los fármacos que estaban tomando los sujetos, ya que se ha reportado deterioro en algunas funciones neuropsicológicas después de la administración de litio [11,12]. Por tanto es necesario realizar una investigación que permita determinar si el déficit cognitivo de los pacientes eutímicos son marcadores de rasgo del TAB o son secundarios a los medicamentos.

Nuestro grupo se encuentra desarrollando un macroproyecto de investigación que ha facilitado encontrar con frecuencia pacientes eutímicos, quienes voluntariamente y a pesar de las indicaciones médicas, han decidido no continuar con el tratamiento farmacológico de su trastorno bipolar. Por consiguiente, sería factible investigar las características neuropsicológicas del TAB I en pacientes eutímicos que no estén tomando medicamentos.

En la actualidad no se dispone de evidencia que clarifique si la presencia del compromiso neuropsicológico presente en estos pacientes se debe al trastorno como tal o a efectos secundarios de la medicación, por eso el impacto esperado de esta investigación es alto pues determinaría si los posibles déficit neuropsicológicos son propios del trastorno o son secundarios a la medicación [13]. Ayudarían también a mejorar la comprensión del TAB, los efectos posiblemente presentes o no asociados con los medicamentos, y la aplicación

de los probables resultados tanto para la mejor caracterización del trastorno como para la futura aplicación de intervenciones terapéuticas que incidan sobre la rehabilitación neurocognitiva de estos pacientes y por ende en mejoras a su calidad de vida.

Es conocido que el compromiso cognitivo es menos severo en el TAB en comparación con la esquizofrenia o la demencia tipo Alzheimer, así mismo no existe un solo perfil cognitivo que caracterice a todos los pacientes con TAB [14]. Lo anterior es debido a que las deferencias obtenidas entre los pacientes con TAB y los controles, a pesar de ser estadísticamente significativas, no son tan notables como las encontradas en el Alzheimer y la esquizofrenia, por lo que se hace necesario emplear técnicas más avanzadas que permitan evaluar la actividad cerebral en tiempo real, como la Resonancia Magnética Funcional (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI). Aunque la fMRI es una técnica prometedora, se deben tener en cuenta algunos aspectos a la hora de considerar estos estudios. Primero, una de las principales preocupaciones de los investigadores es si estos hallazgos característicos se deben a los efectos de la medicación o al proceso mórbido en sí, ya que el tratamiento es muy variable en cada paciente y los efectos de los psicotrópicos no son muy conocidos a largo plazo; por esto, se ha intentado realizar estudios con pacientes con inicio reciente de la enfermedad que no hayan recibido dicha medicación. En segundo lugar, las comorbilidades son un problema importante, especialmente con respecto al abuso de sustancias. Los estudios intentan excluir a pacientes con consumo actual pero es posible que se hayan dado algunos cambios cerebrales asociados a un abuso o dependencia pasados. Tercero, algunos estudios no toman en cuenta la variabilidad analítica, es decir, si la técnica utilizó imágenes de todo el cerebro o sólo de regiones específicas; ni tampoco analizan en todas las ocasiones diferencias que pueden alterar por sí mismas la activación cerebral como el género del paciente o el pobre desempeño en las tareas evaluadas por inatención. En el presente estudio planteamos un enfoque metodológico que busca dar solución a estas dificultades.

MARCO TEÓRICO

Diversos estudios han investigado el compromiso de las habilidades cognitivas en los pacientes con TAB I, pero es difícil estimar la frecuencia de este por las siguientes razones: el trastorno posee diferentes formas de presentación (fase depresiva, fase de manía, fase mixta), existen individuos que no presentan compromiso cognitivo, y los estudios tienen diferencias y deficiencias metodológicas, clínicas y de diagnóstico que impiden la adecuada comparación entre los mismos [7,15,16].

Algunas de estas funciones neuropsicológicas han sido localizadas anatómicamente. En el lóbulo frontal se encuentran: funciones ejecutivas, memoria de trabajo, fluidez verbal, destrezas motoras simples, atención y prosodia expresiva. En el lóbulo temporal: lenguaje receptivo, memoria

episódica, funcionamiento emocional y prosodia receptiva. En el lóbulo Parietal: sensación táctil, funciones viso-espaciales, praxis, lectura y cálculo. En el lóbulo occipital: Visión, percepción visual y asociación [17].

Con respecto a los períodos de eutimia, se ha reportado un compromiso significativo en las pruebas de aprendizaje verbal y memoria episódica o declarativa [18]. Otras disfunciones han sido halladas en atención sostenida, razonamiento abstracto y habilidades visomotoras, memoria verbal, flexibilidad cognitiva y el funcionamiento cognitivo general. No es claro si el deterioro cognitivo es secundario a efectos iatrogénicos, cambios funcionales temporales o lesiones estructurales permanentes de las redes neuronales afectivas y cognitivas [13]. Los estudios en pacientes eutímicos muestran varias inconsistencias que llevan a problemas para generalizar los resultados: existe poco control sobre síntomas subsindrómicos (síntomas depresivos que no cumplen los criterios de un trastorno depresivos, pero que producen deterioro funcional), se encuentran diferencias marcadas en los tamaños de las muestras, no hay uniformidad en la aplicación de pruebas neuropsicológicas como tampoco en aplicación de criterios diagnósticos de remisión y no hay control sobre la posible influencia del tratamiento en el desempeño de las pruebas neuropsicológicas [13].

Algunos estudios han indicado que el grado de disfunción cognitiva se podría relacionar con la gravedad y cronicidad del trastorno y la edad de los mismos pacientes, lo cual es observable en el funcionamiento social como laboral [19,20]. Tham y colaboradores reportaron que el número de hospitalizaciones se correlaciona negativamente con el nivel de inteligencia en los pacientes con TAB [21]. Adicionalmente, se ha encontrado una relación negativa entre la cantidad de episodios afectivos y el compromiso cognitivo [22].

Hay pocos estudios de evaluación de los efectos neuropsicológicos de los medicamentos en el TAB, se debe tener en cuenta que los pacientes generalmente no están en tratamiento con un solo medicamento, lo que además dificulta el estudio individual de su efecto sobre lo cognitivo [13]. Los estudios iniciales con Carbonato de Litio indicaron que este poseía efectos adversos sobre la atención, memoria a corto plazo y habilidades psicomotoras; sin embargo reportes más recientes no apoya dicho efecto negativo [23]. Estudios recientes indican que el Litio, el Acido Valproico y la Lamotrigina, más que impactar negativamente sobre el funcionamiento cognitivo poseen un efecto neuro-protector sobre el tejido neuronal.

La aplicación de las técnicas de resonancia magnética nuclear se ha convertido en una modalidad muy importante para la investigación psiquiátrica interesada en estudiar la neuroimagen de los trastornos mentales. Es útil por varias razones que incluyen una resolución espacial mayor, contraste superior y mayor capacidad de mostrar los tejidos blandos, además de mejor distinción entre la sustancia blanca y la gris, igualmente permite observar alteraciones en la

sustancia blanca, más que con cualquier otra técnica. Es posible observar respuestas regionales específicas en el cerebro con una gran resolución espacial y temporal. Utilizando esta técnica se han encontrado anomalías en la activación cerebral durante tareas cognitivas y emocionales en las regiones frontales, subcorticales y límbicas de pacientes bipolares.

Cuando se han estudiado pacientes bipolares eutímicos realizando tareas de memoria ejecutiva los pacientes mostraron un aumento en la activación de la corteza prefrontal fronto-polar, la corteza temporal, la corteza parietal posterior, los ganglios basales y el tálamo, comparado con los controles, lo que sugiere que la activación de estas regiones puede ser una red neuronal alternativa para la memoria ejecutiva en los bipolares, ya que mostraron diferentes patrones de activación con respecto a los controles, que incluían el aumento de la activación en las áreas límbicas y paralímbicas y la corteza prefrontal ventrolateral y una disminución de la activación en las áreas orbitofrontal medial izquierda y fusiforme. Esto quiere decir que los pacientes utilizan las redes implicadas en la emoción para tareas no emocionales [24,25].

Un reciente meta-análisis estudió las diferencias en el volumen total y por regiones en pacientes bipolares comparados con sujetos control; al ser estudiados con MRI, encontrando que los pacientes tenían un ventrículo lateral derecho más grande, sin otras diferencias volumétricas regionales significativas debido a la alta heterogeneidad entre los sujetos [10]. Además se ha encontrado disminución volumétrica en subregiones de la corteza prefrontal, que sustenta la hipótesis de una alteración en la función cortical prefrontal en el trastorno.

Adicionalmente, con estudios de resonancia magnética de alta resolución y métodos de apareamiento de patrones corticales se han mapeado diferencias en la sustancia gris de pacientes bipolares, encontrando aumento de su densidad, especialmente en la corteza paralímbica y cingulada bilateral, áreas críticas para la modulación atencional, motivacional y emocional. Estos hallazgos son más llamativos en pacientes que toman Litio, lo que podría ser consecuencia del hipotético efecto neurotrófico de este fármaco. Además las alteraciones en la memoria declarativa sugieren afectación del hipocampo, que se asocia a una disminución volumétrica en sujetos bipolares no medicados, principalmente en el del lado derecho, comparados con controles sanos y con pacientes que toman Litio. En contraste, estos sujetos medicados con Litio, tienen mayor volumen hipocampal, lo que también se podría correlacionar con el efecto neurotrófico mencionado [26].

Sin embargo, la interpretación de los estudios con fMRI en el TAB está limitada por la elección de las regiones de interés, los efectos de la medicación, las comorbilidades y el desempeño en las tareas. Adicional a esto, medir los cambios en regiones específicas del cerebro no identifica las redes neuronales afectadas, por lo que se requieren nuevas técnicas de fMRI para estudiar cómo

los cambios en estas redes neuronales se relacionan con el procesamiento cognitivo y emocional en estos individuos [27].

OBJETIVOS

General

Evaluar la estructura neuroanatómica y el desempeño neurofuncional en pacientes eutímicos con TAB I en tratamiento con Carbonato de Litio y Ácido Valproico.

Específicos

- Determinar si existe asociación entre las variables de caracterización clínica (número de episodios maníacos, depresivos y mixtos, duración de los episodios y de las fases eutímicas, edad de inicio) con el hallazgo de cambios estructurales neuroanatómicos en pacientes eutímicos con TAB I.
- Determinar si existe asociación entre el consumo de Carbonato de Litio o Ácido Valproico y la presencia de cambios estructurales neuroanatómicos en pacientes eutímicos con TAB I.
- Determinar si hay diferencias en la evaluación neurofuncional de pacientes con diagnóstico de TAB I que no reciben medicamentos, pacientes con diagnóstico de TAB I que reciben medicamentos (Carbonato de Litio o Ácido Valproico) y sujetos que no tienen trastorno psiquiátrico.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio Observacional de Corte Transversal.

POBLACIÓN

Población del estudio

El presente estudio estará conformado por cuatro grupos:

- 1) Pacientes con TAB I, eutímicos, en tratamiento con Carbonato de Litio.
- 2) Pacientes con TAB I, eutímicos, en tratamiento con Ácido Valproico.
- 3) Pacientes con TAB I, eutímicos, sin medicamentos.
- 4) Sujetos sin trastorno psiquiátrico apareados por sexo, edad y nivel educativo para los pacientes con TAB I, eutímicos, sin medicamentos.

Crterios generales de inclusión:

Para los cuatro grupos en estudio:

- Edad: Sujetos entre los 18 y 50 años de edad, para controlar la variables afectadas por la maduración cognitiva y el envejecimiento.
- Escolaridad: Sujetos con niveles entre los 5 y 12 años de educación, para controlar la influencia del analfabetismo y la baja o alta escolaridad en el rendimiento neuropsicológico.
- Deben estar eutímicos. Definido por el no cumplimiento de criterios diagnósticos del DSM-IV TR para episodio maníaco, depresivo, mixto o hipomaníaco [28].
- Los sujetos en tratamiento con Carbonato de Litio y Ácido Valproico deben estarlo por un periodo no inferior a 2 meses. Estudios moleculares e imagenológicos han demostrado que 8 semanas es un tiempo mínimo necesario para la expresión de cambios estructurales en el cerebro por el consumo de estos medicamentos [29,30,31,32]

Criterios generales de exclusión

Para los cuatro grupos en estudio:

- Historia de lesiones neurológicas estructurales.
- Epilepsia
- Historia de terapia electroconvulsiva
- Diagnóstico de trastornos psiquiátricos diferentes al TAB I
- Haber usado benzodiazepinas durante el mes anterior al estudio o estar tomando antipsicóticos u otros medicamentos psicotrópicos en los seis meses previos.

Tamaño de muestra

Para el tamaño de muestra se siguieron los parámetros de Desmond y Glover [33]. Según simulaciones de computador con estudios de neuroimagenes funcionales, para detectar diferencias significativas entre los sujetos con un alfa de 0.05, se requieren 12 pacientes para alcanzar un poder del 80%.

MEDICIÓN DE VARIABLES

Cada sujeto tendrá una evaluación clínica previa para determinar si están eutímicos o no y se aplicarán las escalas de manía de Young y la de depresión de Hamilton. Ingresarán al equipo de resonancia donde serán orientados por un

técnico sobre las condiciones a las que serán sometidos. Una vez allí se les explicará a través de un micrófono en qué consisten las pruebas neuropsicológicas que se aplicarán (paradigma). A través de un pad tendrán la opción de comunicar un sí o un no a cada pregunta, y dicha respuesta se observará en un panel de control central y se registrará en un programa que correlacionará cada variable con los hallazgos en la resonancia.

Regiones de interés (ROI)

Según el paradigma aplicado, se evaluarán con pruebas neuropsicológicas principalmente funciones tales como atención, memoria de trabajo, inhibición de respuesta (como componente de la función ejecutiva) y la memoria episódica diferida por asociación semántica. Dichas funciones pueden correlacionarse con áreas cerebrales específicas, cuya activación puede ser detectada por neuroimágenes funcionales. Estas áreas se denominan regiones de interés (*regions of interest*, ROI) y las que se han encontrado en relación a la función cognitiva son:

- Atención: esta es la función más compleja, ya que tiene diferentes tipos a evaluar (p.ej atención espacial) y se ha encontrado que su alteración involucra diferentes áreas cerebrales (34). Se han reportado activaciones en el giro fusiforme posterior y corteza occipital (si la prueba involucra atención visoespacial) específicamente giro occipital medio; además activación difusa en corteza parietal.
- Memoria de trabajo: corteza prefrontal dorsolateral izquierda y giro cingulado (35).
- Función ejecutiva (Inhibición de respuesta): corteza prefrontal dorsolateral.
- Memoria episódica con tareas de asociaciones semánticas: giro temporal medio e inferior izquierdo y giro fusiforme (34).

HIPÓTESIS

La estructura neuroanatómica y la evaluación neurofuncional difiere entre los pacientes eutímicos con TAB I con medicación (Carbonato de Litio y Ácido Valproico), los pacientes con TAB I sin medicación y sujetos sin enfermedad mental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJT, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–1442
2. Simpson SG, Jamison KR: The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 60:53, 1999.

3. World Health Organization. 54th World Health Assambly. Mental health : A call for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001
4. Posada Villa JA, Aguilar-Gaxiola SA, Magaña CG, Gómez LC. (2004) Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental. Colombia, 2003. *Rev. Col. Psiquiatría*, 33: 241 – 262
5. Martinez-Aran A., Vieta E., Colom F., Reinares M., Benabarre A., Gasto C., Salamero M. (2000): Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 69: 2-18.
6. Atre Vaidya N.; Taylor MA., Seidenberg M., Reed R., Perrine A.; Glick Oberwief (1998). Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 11: 120-6.
7. Ferrier (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 175: 246-51.
8. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Kaur S, et al.. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features. *Journal of Psychiatric Research* 2006; 40:47–58.
9. Saweeney JA. (2000). Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar affective disorders in neurocognitive battery (CANTAB). *Biol. Psychiatry*, 48: 674-84.
10. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, et al. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Brain Morphometry Studies in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 2004; 56:411–417
11. Stoll AL., Locke CA., Vuckovic A., Mayer PV. (1996). Lithium associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry*, 57: 356-9
12. Honig A., Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ (1999). Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 14: 167-171.
13. Savitz J, Solms M, Ramesar R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord*, 7: 216 – 35
14. Rush AJ. (2003) Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry* 64: 4 – 8
15. Murphy FC, Sahakian BJ. (2001) Neuropsychology of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 41: s120 – 127
16. Quraishi S, Frangou S (2002) Neuropsychology of bipolar disorder. *J Affective Dis.* 72: 209–226.
17. Naugle R, Cullum CM. (1998) Introduction to Clinical Neuropsychology: a casebook. Austin (TX): Pro-Ed.
18. Van Gorp WG., Altshuler I., Theberge DE., Mintz J. (1999). Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 45: 639-46.
19. Zarate (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psichiatr. Q.*, 71: 309-29.

20. Kessing LV. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorders. *Psychol Med*, 28: 1027-38.
21. Tham A., Engelbrektson K., Mathe AA., Johnson I., Olsson E., Aberg-Wistedt A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clin. Psychiatry*, 58: 26-9.
22. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ. (2001) Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Res* 102: 9 – 20.
23. Maqueen G, Young T. (2003) Cognitive effect of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 5: 53 - 61.
24. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord*. 2004 Dec;6(6):540-9
25. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):105-16. Review.
26. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M, et al. Three-Dimensional Mapping of Hippocampal Anatomy in Unmedicated and Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 1–10.
27. Yurgelun-Todd DA, Ross AJ. Functional Magnetic Resonance Imaging Studies in Bipolar Disorder. *CNS Spectrums* 2006; 11:287-297.
28. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
29. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 9:82-96. Review.
30. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Oct;158(1):100-6.
31. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(2):361-7. Epub 2007 Apr 4.
32. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Dec;195(3):357-67. Epub 2007 Aug 20.
33. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*. 2002 Aug 30;118(2):115-28.
34. Cabeza R, Kingstone A. Handbook of functional neuroimaging of cognition. Second edition. MIT Press. 2006.
35. Willson MC, Wilman AH, Bell EC, Asghar SJ, Silverstone PH. Dextroamphetamine Causes a Change in Regional Brain Activity in Vivo During Cognitive Tasks: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Blood Oxygen Level-Dependent Response. *Biol Psychiatry*. 2004;56:284-291.
36. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, et al. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder State- and Trait-Related Dysfunction in Ventral Prefrontal Cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:601-609.