

As bases neurobiológicas do transtorno bipolar

Neurobiological Basis of Bipolar Disorder

RODRIGO MACHADO-VIEIRA¹

RODRIGO A. BRESSAN²

BENÍCIO FREY³

JAIR C. SOARES⁴

Resumo

Neste artigo, os autores revisam importantes aspectos associados às bases biológicas do transtorno de humor bipolar (THB). O THB está relacionado com o surgimento de diversas alterações bioquímicas e moleculares em sistemas de neurotransmissão e vias de segundos-mensageiros geradores de sinais intracelulares. Essas modificações em neurônios e glia parecem estar associadas com o surgimento de sintomas maníacos e depressivos. Ainda neste contexto, disfunções na homeostasia e no metabolismo energético cerebral tem sido associado com alterações comportamentais, na modulação do humor e ritmo circadiano em humanos e em modelos animais da doença. Assim, alterações metabólicas em neurônios e células gliais têm sido associadas com quadros depressivos e maníacos. Nos últimos anos, avanços nas técnicas de neuroimagem, genéticos e de biologia moleculares têm gerado novos conhecimentos acerca das bases biológicas da bipolaridade. Os autores destacam que a doença parece estar relacionada diretamente com disfunções em diferentes mecanismos adaptativos a estresse em células neurais, gerando perda na capacidade celular de induzir neuroplasticidade e neurotrofismo, facilitando assim o surgimento da doença.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mania, depressão, neurobiologia, neuroimagem, biologia molecular.

Recebido: 31/01/2005 - Aceito: 28/02/2005

1 Programa de Transtornos de Humor da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) – Hospital Presidente Vargas, Porto Alegre – RS. Stanley Foundation Research Unit of Porto Alegre – Hospital Espírita de Porto Alegre – RS.

2 Laboratório Interdisciplinar de Neuroimagem e Cognição (LINC) do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Honorary Lectures, Institute of Psychiatry, King's College London.

3 Laboratório de Psiquiatria Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

4 Division of Mood and Anxiety Disorders – Department of Psychiatry – University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA.

Endereço para correspondência: Rodrigo Machado-Vieira. Praça Simões Lopes Neto, 175 – Teresópolis – 90720-440 – Porto Alegre – RS; e-mail: rvieira@usp.br

Abstract

In this article, the authors review relevant aspects related to the neurobiological basis of bipolar disorder. This illness has been associated with complex biochemical and molecular changes in brain circuits linked to neurotransmission and intracellular signal transduction pathways, and changes on neurons and glia have been proposed to be directly associated with clinical presentation of mania and depression. In the same context, dysfunctions on brain homeostasis and energy metabolism have been associated with alterations on circadian rhythms, behavior and mood in human and animal models of bipolarity. In the recent years, advances on techniques of neuroimaging, molecular biology and genetics has provided new insights about the biology of bipolarity. The authors emphasize that bipolar disorder has been shown to be directly associated with dysfunctions on neural adaptative mechanisms, promoting neural stress. The resulted stress, even that do not lead to cell death, may limit the neuroplasticity and neurotrophism in neurons and glia, which in turn may facilitate the arousal of this pervasive illness.

Key words: Bipolar disorder, mania, depression, neurobiology, neuroimaging, molecular biology.

Introdução

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma doença grave, incurável e de distribuição cosmopolita, afetando cerca de 1,5% dos homens e mulheres em todo o mundo. É considerada uma doença complexa, apresentando diversos quadros clínicos e vários modelos neurobiológicos e etiológicos que visam explicar o surgimento e a manifestação da doença. Desde os anos de 1970, estudos bioquímicos, genéticos e neuroendócrinos têm apresentado novos referenciais sobre a etiopatogenia do THB. Mesmo que já se possa considerar o THB uma doença bem estudada quando se analisa o número de estudos realizados avaliando diferentes aspectos neurobiológicos na doença, deve-se considerar que ainda existem poucos achados representativos que demonstrem evidências consistentes da associação entre estes achados com a etiopatogenia do THB. Ainda que a doença seja de difícil avaliação quanto à relação de causa e efeito entre o surgimento dos sintomas e os achados bioquímicos e moleculares descritos em pacientes bipolares, inúmeras alterações na função cerebral têm sido descritas em pacientes apresentando quadros de depressão e mania.

Pesquisas utilizando modelos genéticos, neuroanatómicos, neuroquímicos e de neuroimagem no THB têm trazido importantes referenciais teóricos e conceituais para o melhor entendimento de como determinados mecanismos biológicos podem afetar a apresentação clínica, o curso e a resposta farmacológica na

doença. A utilização de modelos animais também tem trazido novos conhecimentos sobre a neurobiologia do THB (Machado-Vieira *et al.*, 2004). Os fatores neurobiológicos intracelulares e intercelulares envolvidos na fisiopatologia do THB incluem alterações em sistemas de neurotransmissão, segundos-mensageiros, vias de transcrição de sinal e regulação na expressão gênica. Apesar da grande quantidade e diversidade de estudos avaliando a biologia da doença, ainda pouco se sabe sobre a real associação entre os achados neurobiológicos do THB e as alterações comportamentais e neurovegetativas observadas nesses pacientes. A seguir, são descritos os principais achados neurobiológicos relacionados ao THB, divididos de acordo com o tipo de modelo utilizado.

Sistemas de neurorreceptores

Estudos têm descrito alterações neuroquímicas no THB, por meio da avaliação de diversos hormônios, neurotransmissores e seus metabólitos, segundos-mensageiros, fatores neurotróficos e gênicos, tanto em plasma, líquido, plaquetas e fatias de cérebro. Com exceção da tireóide e do eixo adrenal, existem dados muito limitados relacionados à neuroendocrinologia do THB, especialmente no que se refere à mania aguda. Com relação às alterações em sistemas de neurotransmissão associados à doença, estudos têm descrito alterações na regulação de aminas biogênicas no THB (Young *et al.* 1994). Esses estudos têm demonstrado

alterações na regulação dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e colinérgico. Essas aminas biogênicas são amplamente distribuídas no sistema límbico, as quais estão envolvidas na modulação do sono-vigília, do apetite, de funções endócrinas e de estados comportamentais, como irritabilidade e medo. Também tem sido sugerido que as alterações relacionadas a esses neurotransmissores monoaminérgicos possam ocorrer no THB em virtude de alterações na sensibilidade de seus receptores.

Estudos avaliando o metabolismo noradrenérgico em pacientes maníacos comparados com controles normais descrevem aumento nos níveis líquidos do metabólito da noradrenalina, 3-metoxi-4-hidroxifenilmetil-glicol (MHPG), e também elevação nos níveis urinários de noradrenalina. Quando utilizado o lítio, foi observada uma diminuição significativa desses marcadores nos pacientes maníacos. Outro neurotransmissor relacionado à biologia do THB é o ácido gama-aminobutírico (GABA). O ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, também parece estar envolvido no THB. O GABA modula a atividade de vários neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina. A síntese do GABA inicia-se pela descarboxilação de seu precursor, o glutamato. Diminuição nos níveis de GABA tem sido descrita no cérebro, líquido e plasma de pacientes bipolares. Também a maioria dos estabilizadores do humor apresenta efeitos terapêuticos mediados por modulação gabaérgica. Além disso, achados de disfunções no metabolismo da dopamina no THB relacionam-se aos achados de indução de mania com o uso de estimulantes com propriedades dopaminérgicas e polimorfismos em genes como o dopamina beta-hidroxilase, entre outros achados. Com relação ao sistema serotoninérgico, anormalidades em genes do sistema serotoninérgico, assim como elevação de cálcio intracelular induzido por serotonina (5-HT), são achados neurobiológicos descritos na mania bipolar. Com relação à noradrenalina, o conceito geral relaciona-se com aumento no *turnover* noradrenérgico na mania e diminuição na depressão. Porém, a noradrenalina é metabolizada também periféricamente pelo sistema simpático, o que pode dificultar a caracterização desses achados como provenientes do SNC. Da mesma forma, a presença de polimorfismos em genes moduladores da formação de dopamina, como a dopamina beta-hidroxilase sugere a participação do metabolismo dopaminérgico na doença.

Cabe lembrar que, por ser uma doença multifatorial e poligênica do ponto de vista biológico, esses achados relacionados a alterações em sistemas de neurotransmissão tornam-se pouco representativos se avaliados de forma isolada. Futuros estudos que busquem trazer novos conhecimentos sobre a inter-relação metabólica entre os diversos sistemas de

neurotransmissão supostamente alterados no THB poderão propiciar melhor avaliação da importância desses achados. O estudo da possível relação entre as anormalidades observadas nesses sistemas de neurotransmissão e a manifestação clínica do THB também auxiliará na avaliação da influência de determinadas alterações bioquímicas na modulação tanto do humor como de funções cognitivas e neurovegetativas.

Neuroimagem estrutural

Alterações na estrutura cerebral também têm sido descritas no THB, por meio de estudos de neuroimagem (Soares e Mann, 1997). A maioria dos estudos que avaliaram o volume cerebral total e o grau de atrofia cortical não demonstrou diferenças significativas entre indivíduos bipolares e controles, enquanto um estudo encontrou a relação inversa entre a idade e o volume da substância cinzenta cerebral em indivíduos com THB, sugerindo uma possível perda neuronal induzida pelo transtorno. Além disso, o mesmo grupo encontrou aumento significativo da substância cinzenta cerebral em bipolares em uso de lítio, em comparação com controles normais e bipolares sem uso do fármaco.

Estudos que avaliaram regiões cerebrais específicas de pacientes com THB demonstraram diminuição do volume temporal em bipolares masculinos, redução significativa apenas no córtex temporal esquerdo e aumento significativo do giro temporal superior anterior, em relação a esquizofrênicos e controles. No entanto, outros cinco estudos não observaram alterações volumétricas no córtex temporal entre bipolares e controles. Em relação à amígdala, mais especificamente, um estudo observou diminuição significativa à esquerda, dois estudos encontraram aumento da amígdala, enquanto um estudo não encontrou diferenças entre bipolares e controles. Na região do hipocampo, um estudo demonstrou aumento significativo do hipocampo direito em pacientes bipolares, e outros quatro estudos não descreveram diferenças nesta região. No córtex pré-frontal (CPF), dois estudos demonstraram diminuição significativa especificamente da região subgenual de indivíduos bipolares com história familiar positiva para transtornos de humor, e outros cinco estudos não encontraram diferenças significativas no volume total ou em outras sub-regiões do CPF. Dessa forma, os achados neuroanatômicos das diversas regiões corticais cerebrais sugerem, principalmente, alterações da amígdala e diminuição do CPF subgenual, estruturas que são intimamente conectadas a regiões subcorticais e estão relacionadas com o controle da resposta emocional. Estudos que avaliaram os gânglios basais demonstraram aumento significativo do estriado, globo pálido e núcleo caudado em pacientes com THB. Um estudo demonstrou relação inversa entre a idade e o volume do putâmen,

sobretudo em bipolares do tipo I, sugerindo alterações neurodegenerativas relacionadas com a idade nesta região. No entanto, seis estudos não encontraram alterações volumétricas significativas nos gânglios basais entre bipolares e controles. Os resultados observados nas regiões subcorticais e fossa posterior sugerem comprometimento dos gânglios da base e do cerebelo, estruturas associadas à modulação do afeto e da atenção, respectivamente.

Em resumo, diminuição no córtex pré-frontal parece ser o achado mais consistente no estudo topográfico cerebral de pacientes bipolares. Também tem sido relatado alargamento de ventrículos, porém de forma menos consistente que na esquizofrenia. Ainda, alterações no volume de hipocampo e amígdala têm sido descritas na doença, porém sem homogeneidade destes achados específicos. Estudos realizados nos anos de 1990 descrevem de forma consistente a presença de hiperintensidades em substância branca subcortical em bipolares, usualmente associadas a alterações vasculares, as quais são denominadas de “objetos brilhantes não-identificados”. Estima-se que indivíduos com THB possuem um risco três vezes maior de apresentar lesões hiperintensas em substância branca, que é a constatação mais prevalente nos estudos em neuroimagem. Cabe lembrar que tais achados não foram considerados como específicos ao THB, já que foi observada associação entre este achado com idade avançada e alteração vascular em significativa proporção dos pacientes bipolares que apresentavam esta alteração.

Neuroimagem funcional

Com o uso de ressonância magnética funcional têm-se examinado as áreas cerebrais que ficam ativas em voluntários saudáveis *versus* pacientes com THB em vários estágios do transtorno (depressão, hipomania, eutímia) por meio de paradigmas de ativação emocional utilizando estímulos com valência afetiva ou neutra. Tanto controles como pacientes com THB ativam regiões cerebrais relacionadas com controle dos afetos, incluindo o córtex pré-frontal e regiões anteriores do giro do cíngulo. Pacientes com transtorno bipolar utilizam áreas cerebrais diferentes (por exemplo, tálamo e hipotálamo) dos controles saudáveis (regiões do córtex frontal). Em contraste com controles saudáveis, pacientes com THB têm ativações adicionais em regiões subcorticais, tais como amígdala, tálamo, hipotálamo e porções mediais do globo pálido. Em tarefas de indução afetiva, pacientes bipolares em fase depressiva e na hipomania apresentam ativações semelhantes entre si, mas diferentes dos padrões encontrados em controles saudáveis. Entretanto, as evidências sugerem que os pacientes com THB apresentam padrões de ativação subcortical, que são tanto relacionados ao traço (THB) como ao estado (fase do

humor). A técnica de espectroscopia por ressonância magnética (MRS) tem possibilitado o estudo do metabolismo de regiões específicas do cérebro humano *in vivo* (Stanley *et al.*, 2002).

Utilizando a espectroscopia por ressonância com próton (HMRS), dois estudos demonstraram aumento dos compostos de colina em pacientes bipolares eutímicos e deprimidos, sugerindo alteração do metabolismo dos fosfolípidos de membrana nesta amostra. No lobo frontal, foi observado aumento dos compostos de colina no córtex cingulado anterior direito, bem como diminuição significativa do N-acetil-aspartato na substância cinzenta de pacientes maníacos e mistos e no CPF dorsolateral de bipolares em eutímia, o que sugere diminuição da viabilidade neuronal nestas regiões. Dois estudos recentes demonstraram aumento significativo do pico de glutamato/glutamina no CPF dorsolateral esquerdo de bipolares maníacos e no giro cingulado de bipolares em uma amostra de bipolares em episódio depressivo ou misto. Possíveis alterações do metabolismo dos fosfolípidos de membrana associados à fisiopatogenia do THB. Além disso, achados de diminuição do N-acetil-aspartato no CPF e hipocampo sugerem a hipótese de disfunção neuronal no THB. Os estudos de neuroimagem estrutural e funcional convergem para um modelo de disfunção do circuito de regulação do humor, que compreende o CPF, o complexo amígdala-hipocampo, tálamo, gânglios da base e suas interconexões.

Ainda, por meio de exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), observa-se ativação de regiões límbicas (porção subgenual do giro do cíngulo e ínsula anterior) e desativação cortical (córtex pré-frontal D e parietal inferior) tanto na indução de tristeza em indivíduos normais, como em portadores de transtorno depressivos. Com o tratamento para depressão, ocorrem mudanças recíprocas, pois há aumento na atividade das regiões corticais e diminuição na atividade límbica.

Estudos avaliando a taxa de metabolismo cerebral global apresentam resultados controversos, como diminuição, aumento e nenhuma diferença entre pacientes bipolares e controles. Em relação ao CPF, diversos estudos descrevem diminuição no metabolismo da glicose durante episódio depressivo, observado pela técnica de PET. Na mania, como regra geral, observam-se diminuição significativa do metabolismo do CPF dorsolateral esquerdo e aumento do metabolismo no CPF subgenual. Ainda foi demonstrada diminuição do metabolismo da amígdala esquerda em bipolares maníacos e deprimidos com história familiar positiva. Os achados com PET e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) sugerem, com certa consistência, hipometabolismo cerebral durante a fase depressiva do THB e, embora com menos consistência, tendência ao hipermetabolismo em algumas sub-regiões cerebrais durante a fase maníaca.

Cabe salientar que resultados isolados ou controversos necessitam de replicação por meio de estudos

com amostras mais representativas e com melhor controle dos potenciais vieses. Estudos futuros devem determinar com mais precisão a participação e integração das diferentes regiões cerebrais durante o processamento de emoções, nas diferentes fases do transtorno (Stoll *et al.*, 2000).

Biologia molecular

A ligação de um neurotransmissor ao seu receptor de membrana desencadeia uma cascata de processos neuroquímicos que incluem os sistemas de segundos-mensageiros, e vários destes têm sido associados à etiopatogenia do THB (Ghaemi *et al.*, 1999). Os segundos-mensageiros associados à etiopatogenia do THB são as proteínas G, AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), PKC (proteína quinase C) e IP₃ (inositol-trifosfato), entre outros (Manji e Lenox, 2000). As proteínas G são um grupo de proteínas que desempenham papel fundamental na transcrição de informação celular através da membrana plasmática e têm sido associadas à fisiopatogenia do THB. Diversos sistemas de receptores do SNC são modulados pelas proteínas G, incluindo os receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, entre outros. A ativação de neurorreceptores modula o fluxo de íons através de canais de membrana, além de controlar a atividade de uma variedade de enzimas “efetoras” das células da membrana, as quais regulam a função celular via produção de segundos-mensageiros intracelulares.

O AMPc é um segundo-mensageiro responsável pela sinalização intracelular, que também parece mediar a ação terapêutica dos estabilizadores de humor pela regulação exercida na liberação de neurotransmissores e expressão gênica no cérebro. A proteína G ativa a fosfolipase C (PLC), formando os segundos-mensageiros diacilglicerol (DAC) e inositol-trifosfato (IP₃). O DAC age ativando a proteína quinase C (PKC), gerando aumento na excitabilidade neuronal e na liberação de neurotransmissores. Estudos têm descrito aumento de PKC no THB, mas pouco se sabe sobre a importância deste achado na biologia e na manifestação clínica da doença. Já o IP₃ age liberando os estoques de Ca⁺² intracelular, necessários para a modulação neuronal. Estudos demonstram aumento nos níveis intracelulares de cálcio em pacientes com THB, especialmente associado à mania. No entanto, pouco se pode inferir sobre a possível associação entre esses achados com a etiopatogenia e a manifestação da doença, já que a maioria das pesquisas que descrevem achados relacionando o THB com alterações em segundos-mensageiros envolve um pequeno número de pacientes em estudos *post-mortem* ou via avaliação de material biológico de origem periférica.

Conhecimentos adicionais relativos à etiopatogenia do THB também têm surgido a partir de estudos ava-

liando os efeitos dos estabilizadores do humor em diversos sistemas de neurotransmissão, neuroplasticidade e em cascatas de segundos e terceiros mensageiros (Manji *et al.*, 2000). Também, tem-se buscado relacionar esses efeitos bioquímicos com os efeitos terapêuticos de tais fármacos. Pesquisadores têm investigado os efeitos de estabilizadores do humor na atividade de fatores de transcrição ligados ao DNA (por exemplo, AP-1) e relacionados à manutenção da vitalidade celular. O lítio, em concentrações terapêuticas, tem demonstrado aumentar a captação de AP-1. É sabido que os genes regulados pela AP-1 incluem vários neuropeptídeos, neurotrofinas, receptores, fatores de transcrição e enzimas que estão envolvidos na neuroplasticidade e neuroproteção. Porém, o significado clínico dessa constatação permanece desconhecido, podendo-se perguntar: será que os conhecidos estabilizadores de humor serão os neuroprotetores de amanhã? O exato efeito da alteração na expressão desses genes ainda não está claramente elucidado. O valproato e a olanzapina também parecem estar associados a modificações similares na expressão de marcadores relacionados à neuroplasticidade, incluindo-se o fator neurotrófico derivado do cérebro. Estudos recentes sugerem que o THB esteja relacionado a disfunções mitocondriais. Em estudo *post-mortem* avaliando genes nucleares em hipocampo de pacientes bipolares, foi encontrada diminuição na expressão de inúmeros genes diretamente relacionados à atividade mitocondrial (Konradi *et al.*, 2004). Esse estudo corrobora dados anteriores e a hipótese de Kato, da Universidade de Tóquio, que sugere depleção mitocondrial e alteração no metabolismo energético de bipolares (Kato e Kato, 2000). Entretanto, os resultados que reforçam essa hipótese são ainda pouco conclusivos.

Neuropatologia e genética

Segundo Rajkowska (2002), os achados neurobiológicos mais consistentes e representativos do THB são alterações em células gliais. Estudos demonstraram significativa diminuição no número e na densidade glial (não no tamanho) no THB. Outro estudo também descreveu diminuição na densidade de oligodendrócitos (tipo de célula glial) na mesma área. Essa alteração não deve ser considerada como o principal achado neuropatológico no THB, mas sim determinadas alterações neuronais (especialmente em neurônios não-piramidais gabaérgicos). Como base para tal argumentação, observa-se que há apenas um estudo que demonstrou redução na densidade glial em bipolares sem uso de estabilizadores do humor. Em outra revisão, foram descritas alterações metabólicas integradas entre neurônios e glia na doença. Como base referencial, cabe lembrar que os achados de estudos histopatológicos no THB foram obtidos por meio da utilização de pequenas amostras de pacientes, sem

replicação posterior. Em resumo, achados neuropatológicos descritos a partir da realização de estudos *post-mortem*, os quais demonstraram alterações morfológicas e morte de neurônios e células gliais em cérebro de pacientes bipolares, são inconclusivos. Esses estudos foram realizados utilizando pacientes suicidas, com polifarmácia, dependência química e outros fatores representativos de viés amostral. O tamanho da amostra desses estudos limitou-se a dez, no máximo vinte pacientes, o que, pela lógica científica, exclui a possibilidade de extrapolar esses achados como sendo característicos da doença, mesmo que alguns autores assim proponham. Quanto aos estudos genéticos no THB, ainda não existe nenhum marcador genético associado diretamente com o surgimento da doença.

Conclusões

Todos esses avanços descritos no estudo da neurobiologia do THB devem ser interpretados com cautela e sem generalizações. Em alguns tópicos, diversos achados devem ser replicados e conduzidos com amostras maiores e menos heterogêneas. A falta de modelos animais da doença que incluam os ciclos de mania e depressão e que tenham suficiente validade preditiva e de construto para extrapolar os achados

encontrados para humanos é um dos fatores que limitam a produção de novos conhecimentos sobre as bases biológicas do THB. As perspectivas mais promissoras no estudo das bases biológicas da bipolaridade parecem estar associadas com a realização de estudos genéticos, de biologia molecular e neuroimagem funcional em portadores. Essas linhas de pesquisa têm provido descobertas recentes e ainda poderão trazer importantes contribuições sobre a etiopatogenia do THB.

O uso continuado dos estabilizadores do humor parece ser fundamental não somente para manter o quadro de humor estável, mas também para evitar o surgimento de modificações bioquímicas relacionadas a certo grau de dano neural. Por outro lado, a não-aderência ao tratamento farmacológico e a conseqüente agudização do THB pode determinar danos celulares secundários e alterar de forma consistente, e por vezes irreversível, o processo cognitivo e o curso e prognóstico da doença. Estudos que avaliem a modulação induzida pelos estabilizadores de humor em sistemas de neurotransmissão e neuroproteção neurônio-gliais poderão prover novos conhecimentos sobre a neurobiologia e auxiliar a descoberta de novas opções terapêuticas para o tratamento dos pacientes portadores dessa doença tão complexa.

Referências bibliográficas

- GHAEMI, S.N.; BOIMAN, E.E.; GOODWIN, F.K. - Kindling and Second Messengers: an Approach to the Neurobiology of Recurrence in Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 45: 137-144, 1999.
- KATO, T.; KATO, N. - Mitochondrial Dysfunction in Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders* 2: 80-190, 2000.
- KONRADI, C.; EATON, M.; MACDONALD, M.L. *et al.* - Molecular Evidence for Mitochondrial Dysfunction in Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61: 300-308, 2004.
- MACHADO-VIEIRA, R.; KAPCZINSKI, F.; SOARES, J.C. - Perspectives for the Development of New Animal Models of Bipolar Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 209-224, 2004.
- MANJI, H.K.; MOORE, G.J.; CHEN, G. - Clinical and Preclinical Evidence for the Neurotrophic Effects of Mood-Stabilizers: Implications for the Pathophysiology and Treatment of Manic-Depressive Illness. *Biol Psychiatry* 48: 540-554, 2000.
- MANJI, H.K.; LENOX, R.H. - Signaling: Cellular Insights into the Pathophysiology of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 48: 518-530, 2000.
- RAJKOWSKA, G. - Cell Pathology in Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 4: 105-116, 2002.
- SOARES, J.C.; MANN, J.J. - The Anatomy of Mood Disorders - Review of Structural Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry* 41: 86-106, 1997.
- STANLEY, J.A. - In Vivo Magnetic Resonance and its Application to Neuropsychiatric Disorders. *Can J Psychiatry* 47: 315-326, 2002.
- STOLL, A.L.; RENSHAW, P.F.; YURGELUN-TODD, D.A. *et al.* - Neuroimaging in Bipolar Disorder: What Have We Learned? *Biol Psychiatry* 48: 505-517, 2000.
- YOUNG, L.T.; WARSH, J.J.; KISH, S.J. *et al.* - Reduced Brain 5HT and Elevated NE Turnover and Metabolics in Bipolar Affective Disorder. *Biological Psychiatry* 35: 121-127, 1994.