Ângela Miranda Scippa
Flávio Kapczinski

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento

Atheneu

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento

Editores
Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa
Flávio Kapczinski

Atheneu
Rio de Janeiro – São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 18º andar*
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Vinícius Soares
PRODUÇÃO EDITORIAL: EBK Projetos Editoriais – Elke Braga Kropotoff

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T696

Transtorno bipolar : diagnóstico e tratamento / editores Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa, Flávio Kapczinski. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-679-7

1. Saúde mental. 2. Transtorno bipolar - Diagnóstico. 3. Transtorno bipolar - Tratamento. I. Scippa, Angela Marisa de Aquino Miranda. II. Kapczinski, Flávio.

23-82055 CDD: 616.895
CDU: 616.895

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643
18/01/2023 24/01/2023

SCIPPA AMAM, KAPCZINSKI F.
Transtorno Bipolar – Diagnóstico e Tratamento

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

Transtorno Bipolar: História e Classificação Atual

1

José Alberto Del Porto
Katia Regina Oddone Del Porto

◊ Introdução

Os termos "mania" e "melancolia" remontam a vários séculos antes de Cristo.[1] Entre os antigos, Aretaeus da Capadócia, médico que viveu em Alexandria no século I depois de Cristo, escreveu os principais textos sobre o conceito unitário dos quadros de mania e melancolia, e antecipou o conceito dos estados mistos.[2]

Aretaeus foi o mais proeminente representante dos "ecléticos", distinguindo-se pela acurácia de suas descrições clínicas, de acordo com Angst[3] e Marneros.[4] O médico foi o primeiro a estabelecer explicitamente a conexão entre mania e melancolia, considerando-as aspectos diferentes da mesma doença. No capítulo V de seu livro *Sobre a etiologia e sintomatologia das doenças crônicas* (citado por Angst e Marneros),[3,4] escreveu Aretaeus: "Eu acredito que a melancolia seja o início, e, como tal, parte da mania, mais do que a evolução para outra doença". Mais explicitamente, escreveu: "Em muitos pacientes melancólicos, a tristeza é convertida em alegria; e então os pacientes desenvolvem o que se conhece como mania".

É interessante notar que Aretaeus[3,4] fazia distinção entre melancolia (atribuída a causas biológicas) e estados de tristeza (causados por influências ambientais e, atualmente, conhecidas como "depressões reativas").

Na metade do século XIX, na França, Falret e Baillarger (de acordo com Sedler, em 1983),[5] de maneira independente, descreveram formas alternantes de mania e depressão, designadas como *folie circulaire* pelo primeiro e *folie à double forme* pelo segundo. Em 1854, Falret escreveu o estudo intitulado Memoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caracterisée par la reproduction successive et regulière de l'état maniaque, de l'état melancolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongué (Memória sobre a loucura circular, forma de doença mental caracterizada pela reprodução sucessiva e regular do estado maníaco, do estado melancólico e de um intervalo lúcido mais ou menos prolongado).[6] Esse estudo foi traduzido para o inglês, com comentários, por Sedler,[5] no American Journal of Psychiatry, sob o título Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness; o que permite ao leitor atual fácil acesso ao texto de Falret. Baillarger leu seu estudo sobre a "loucura de dupla

forma" (*folie à double forme*) diante da Academia de Medicina (francesa), em 1854, três meses depois da comunicação original de Falret, mas antes da publicação do trabalho descrito anteriormente.

Para Berrios,[7] a questão da precedência não parece ser importante, uma vez que outros autores, na França, tais como Billod (*folie à double phase*) e Legrand du Saulle (*folie alterne*) estavam também trabalhando sobre o mesmo tema. O conceito introduzido por Falret,[6] de fato, difere daquele de Baillager, pois considera os "intervalos lúcidos" entre as fases. Assim, mesmo as fases maníacas e as depressivas separadas por longos períodos ainda estariam dentro do seu conceito. Ao contrário, Baillarger não considerou esses intervalos, mas apenas as fases que se sucediam consecutivamente.

Kahlbaum deu suporte a Falret, em oposição a Baillager, lembrando que as ideias de Griesinger, publicadas em 1845, influenciaram Falret. Griesinger escreveu que a mudança da melancolia para a mania seria "comum".[4]

No entanto, ainda ao fim do século XIX e apesar das contribuições já citadas, muitos clínicos ainda continuavam a considerar que a mania e a melancolia eram entidades distintas, e com curso deteriorante.[8]

Foi Kraepelin quem consolidou a importância dos conceitos discutidos anteriormente aqui, separando as psicoses em dois grandes grupos: demência precoce e insanidade maníaco-depressiva. É desnecessário citar que as modernas classificações (DSMs, CID-11, entre outras) se baseiam ainda, em grande parte, nos conceitos kraepelinianos.

Até o final da década de 1890, Kraepelin dividia os estados maníacos e depressivos em numerosos e complexos subtipos. Na sexta edição do seu Tratado, em 1899,[9] Kraepelin adotou o ponto de vista unitário, propondo que a insanidade maníaco-depressiva abarcaria os estados depressivos, a mania simples e a insanidade circular.

Por volta de 1913, ano da publicação da oitava edição do seu Tratado,[a] Kraepelin incluiu em seu conceito de *insanidade maníaco-depressiva* praticamente todas as formas de melancolia (exceto algumas formas da melancolia involutiva) e de mania.

Kraepelin[9] enfatizou as características que diferenciariam a insanidade maníaco-depressiva da demência precoce, são elas: o curso periódico ou episódico, o prognóstico mais favorável e a história familiar homóloga.

Em um período relativamente curto de tempo, as ideias de Kraepelin ganharam ampla aceitação, contribuindo para a relativa unificação conceitual da psiquiatria europeia.[6]

As ideias extremamente valiosas introduzidas por Kraepelin trouxeram o modelo médico estabelecido por meio da observação clínica (em que se registra a sintomatologia e sua evolução ao longo do tempo) ao campo da Psiquiatria. Cumpre citar que o psiquiatra não excluía os fatores psicológicos e sociais de suas observações; ao contrário

[a] Ver a tradução para o inglês publicada em 1919.

disso, ele os valorizava como poucos no seu tempo o fizeram. Ademais, a partir de suas viagens pelo mundo, ele contribuiu com suas observações na psiquiatria transcultural.

Kraepelin também incluiu as formas leves da doença em seu conceito de insanidade maníaco-depressiva, aquelas que chegavam aos limites do temperamento; lançou, então, a semente do que seria depois considerado o *espectro bipolar*.[8]

Uma das mais importantes contribuições de Kraepelin[9] e de seu discípulo Weigandt (1899) foi o conceito de estados mistos maníaco-depressivos. De fato, a pedra angular para a formação do conceito unitário da doença maníaco-depressiva foi o reconhecimento dos estados mistos.[9]

Os estados mistos já haviam sido mencionados por outros autores, no entanto nenhum deles haviam dado a importância que Kraepelin e Weigandt lhes deram. Griesinger escreveu que, durante a transição de um estado para outro, "um conglomerado de sintomas maníacos poderia ocorrer".[4] Wernicke,[10] em seu *Tratado de Psiquiatria*, traduzido para o espanhol por Outes e Tabasso (1996), dedicou um capítulo às psicoses compostas. Nesse capítulo, Wernicke incluiu a "melancolia agitada", na qual há intensa ansiedade, pressão para falar e fuga de ideias. A melancolia agitada, nessa conceitualização, combinaria elementos depressivos e maníacos.

De acordo com Salvatore *et al*.,[11] o trabalho de Weigandt provavelmente influenciou Kraepelin em sua formulação de um modelo unitário da insanidade maníaco-depressiva; no entanto, esse é um tópico controverso, desde que Weigandt era discípulo de Kraepelin, e é provável que ambos tivessem trabalhado juntos na formulação dos estados mistos. De qualquer maneira, Kraepelin menciona Weigandt no seu capítulo sobre os estados mistos.[9] Salvatore[11] traduziu a monografia escrita por Weigandt para o italiano, que foi posteriormente publicada em inglês, com seus comentários. Weigandt remontou à tradição platônico-aristotélica ao dividir a atividade psíquica nos domínios do afeto, pensamento e atividade (motora). A mesma divisão é encontrada no manual de Kraepelin: emoção, volição e intelecto.

Nos estados maníacos "puros", os três domínios são alterados no mesmo sentido: exaltação dos afetos (euforia), volição e aceleração motora (com hiperatividade). Na depressão "pura", observam-se tristeza (no plano do afeto), abulia (no plano da vontade) e inibição psicomotora. Nos estados mistos, alternativamente, haveria alterações em diferentes sentidos, considerando-se os domínios do afeto, da vontade e da atividade motora. Assim, p. ex., na "depressão agitada", haveria humor triste, hiperatividade e inibição do pensamento. Na "depressão com fuga-de-ideias", haveria humor triste, aumento da atividade e aceleração dos pensamentos. Na "mania ansiosa ou depressiva", haveria tristeza, hiperatividade e aceleração do pensamento.

Embora o conceito de estados mistos tenha sido bem aceito pela maioria dos seus contemporâneos, Kraepelin sofreu críticas conceituais por parte de Jaspers, que con-

siderava uma simplificação a divisão das esferas afetiva, volitiva e intelectual. Afirmou Jaspers: "O procedimento é ambíguo desde que as conexões de sentido são abordadas como componentes objetivos da vida psíquica (capazes assim de serem divididos e mecanicamente combinados)".[12] Schneider[13] foi ainda mais enfático: "Nós não mais acreditamos em estados mistos. O que pode dar a aparência de estados mistos consiste na alteração de um estado para outro, de forma que simplesmente podemos chamá-los de ciclotimia[b]".

Por outro lado, Leonhard,[14] discípulo de Kleist, não apenas aceitava como enfatizava a importância das características mistas: "...o rápido curso de todas essas variações não pode ser avaliado como expressão de fases distintas, mas mostra o potencial da doença exibir características do polo oposto".

Nos Estados Unidos, quando se renovou o interesse pela acurácia diagnóstica, na década de 1970, reapareceu a importância dos textos de Kraepelin, incluindo aqueles sobre os estados mistos.

McElroy *et al.*[15] propuseram uma definição operacional para a "mania ou hipomania disfórica": episódio maníaco ou hipomaníaco com três ou mais sintomas depressivos.

Na Itália, Perugi *et al.*,[16] trabalhando em conjunto com o grupo de San Diego (Akiskal)[17] incluíram o item "perplexidade" na definição dos estados mistos (característica similar àquela encontrada na *bouffée delirant* da literatura francesa).

De acordo com Marneros,[4] Hagop Akiskal deu importante contribuição aos estados mistos ao sugerir que eles pudessem emergir quando um episódio afetivo se manifestasse sobre um temperamento da polaridade oposta (p. ex., um episódio depressivo em pessoa com temperamento hipertímico; ou um episódio maníaco em pessoa com temperamento depressivo). Em estudo realizado na França, Hantouche *et al.*,[18] realizaram uma pesquisa com mulheres, segundo a qual o temperamento contribuiu para a gênese de mania disfórica, alinhando-se com a hipótese de Akiskal.

Um dos tópicos que permanece controverso na área dos transtornos do humor é a distinção entre a depressão unipolar e a depressão bipolar. Goodwin e Jamison[8] sumarizam as características que as diferenciam: idade de início (unipolar > bipolar); número de episódios (bipolar > unipolar); duração dos ciclos (unipolar > bipolar); retardo psicomotor (bipolar > unipolar); tempo total de sono (bipolar > unipolar); início no puerpério (bipolar > unipolar); ansiedade (unipolar > bipolar); e queixas físicas (unipolar > bipolar). Essas características não são, todavia, absolutas, e nem patognomônicas, devendo ser consideradas como indícios de probabilidade. A depressão unipolar é mais prevalente em mulheres, enquanto a depressão bipolar (pelo menos a bipolar tipo 1) é igualmente distribuída entre os sexos.

---

[b] Ciclotimia era o termo genérico que Schneider empregava para designar os estados maníaco-depressivos.

À medida que o chamado "espectro bipolar" se expandiu, a extensão das depressões unipolares se reduziu; no entanto, a polêmica relativa à extensão do "espectro bipolar" tem gerado embates entre os seus proponentes[2] e aqueles que adotam o conceito mais estrito de "bipolaridade".[19]

Questões como as fronteiras entre a doença maníaco-depressiva e a esquizofrenia; a distinção entre a depressão uni e bipolar; e a questão relativa à posição nosológica das chamadas psicoses cicloides (Kleist e Leonhard) ainda permanecem polêmicas e bastante controversas.

◊ Controvérsias sobre os estados mistos

Os estados mistos, depois da descrição por Weigandt e Kraepelin, tiveram sua importância minimizada por muitos, até sua "redescoberta" pelo *Research Diagnostic Criteria*[20] e, posteriormente, pelo DSM III.[21] De acordo com o DSM III, o estado misto foi conceituado como uma combinação de critérios completos para o polo maníaco da doença com um determinado número de critérios do polo depressivo, e pertenceria exclusivamente ao transtorno bipolar (TB) tipo 1. De acordo com Faedda *et al*.,[22] as mais notáveis "vítimas" desses critérios foram estados depressivos mistos, em especial a "depressão com fuga-de-ideias" e a "depressão agitada".[23-25]

O DSM-5, segundo Koukopoulos *et al*.,[23-25] crítico acerbo dessa classificação, continuou "errado" no que tange ao conceito de estados mistos, assim como seu predecessor, o DSM IV.[25] O DSM-5 traz o conceito de estado misto como um "especificador", e não como uma categoria à parte, sendo possível aplicar esse "especificador" a estados maníacos, hipomaníacos e depressivos, tanto do TB tipos 1 e 2, quanto do transtorno depressivo maior.[22] Koukopoulos escreveu que o DSM-5 permaneceu ignorando as principais características dos estados mistos, porque estariam presentes em ambos os polos. Esse fato justamente ocorre por serem o núcleo dos estados mistos (p. ex., agitação em estados depressivos). A exclusão de sintomas comuns a ambos os polos (irritabilidade, agitação, distraibilidade) reduz em aproximadamente 50% o diagnóstico dos estados mistos, segundo Faedda *et al*.[22]

Os critérios de Benazzi e Koukopoulos[24] para a "depressão agitada" como estado misto incluem: falar muito (*talkativeness*), fuga de ideias, aumento da atividade dirigida a metas, comportamentos de risco (incluindo, por vezes, a hipersexualidade), redução da necessidade de sono, distraibilidade e grandiosidade, além do humor depressivo de base. Faedda *et al*.[22] estimam que os sintomas hipomaníacos na chamada "depressão maior" cheguem a um quarto dos pacientes. Esses sintomas aumentam o risco de suicídio, e, muitas vezes, se associam ao temperamento hipertímico de base. Ainda de acordo com os autores citados,[22] os antidepressivos agravam esses estados mistos e

aumentam o risco de suicídio; os antipsicóticos (em particular, os atípicos) são úteis para o tratamento, em conjução com estabilizadores do humor.

◊ O transtorno bipolar no DSM-5 e na CID-11

Em Psiquiatria, a adoção de critérios operacionais para o diagnóstico, a partir do DSM III, inegavelmente aumentou sua "confiabilidade", criando uma linguagem comum. Muitas críticas, no entanto, se fazem tanto em relação ao DSM quanto à CID, uma vez que essas classificações são apenas sindrômicas e carecem de embasamento nas neurociências, que ainda não dispõem, na verdade, de marcadores biológicos válidos e aplicáveis para a absoluta maioria das condições psiquiátricas.[26] O *Research Domain Criteria* (RDoC) é um projeto que, ao contrário, parte da busca de marcadores com base nas neurociências para estudar dimensões que vão da normalidade aos quadros psicopatológicos; seus resultados, no entanto, ainda estão em estágios incipientes.[27]

O DSM-5 mantém, como o DSM III e o DSM IV, a requisição de um certo número de critérios, de inclusão e de exclusão, para cada diagnóstico. A CID-11 oferece uma abordagem mais descritiva, e permite ao clínico avaliar se o paciente se enquadra em determinada categoria diagnóstica. O DSM é mais adequado para pesquisa, enquanto a CID se ajusta mais à forma de pensar dos clínicos.[26]

A CID-11 inclui o TB dentro dos transtornos do humor, da mesma forma que a CID-10, enquanto o DSM-5 coloca o TB em um capítulo à parte, ou seja, em categoria à parte.[26] A mudança mais significativa em relação à CID-10 talvez seja o fato de a CID-10 requerer dois ou mais episódios de exaltação do humor, enquanto a CID-11 baixou o limiar para um (ou mais) episódio(s) maníaco(s) ou misto(s) para fazer o diagnóstico de TB tipo 1. Um episódio maníaco, agora, não é mais uma condição diagnóstica independente, como o era na CID-10.[26] Adicionalmente, a CID-11 requer a duração de, pelo menos, uma semana para a mania. Os episódios mistos são definidos pela CID-11 como a rápida alternância ou a mescla de sintomas maníacos e depressivos, com duração mínima de 2 semanas ao contrário do DSM-5, que os descreve como um "especificador". A ciclagem rápida é definida com base na frequência dos episódios, requerendo no mínimo quatro episódios nos últimos 12 meses, como já era requerido nas edições anteriores.[26]

Na CID-11, as diretrizes diagnósticas para a mania aludem a euforia, irritabilidade ou expansividade, junto com o aumento da atividade ou aumento subjetivo da energia, além dos outros sintomas maníacos caraterísticos, sem especificar o número de sintomas. O requerimento do aumento da atividade ou da energia constitui-se em uma importante mudança, alinhando-se em conformidade com a hipótese de alterações bifásicas na geração da energia mitocondrial como possível núcleo da biologia do TB.[28]

Enquanto a CID-10 descrevia a hipomania e o TB tipo 2 na categoria "outros transtornos afetivos", a CID-11 alinha-se com o DSM-5 ao descrever o TB tipo 2 como um diagnóstico com igual *status* ao do TB tipo 1.[26] Há controvérsia a respeito da duração mínima da hipomania, portanto definiu-se a duração como "pelo menos vários dias".[26]

A CID-11 permite ainda o uso de "qualificadores" para refinar a descrição dos episódios, incluindo: ansiedade proeminente, padrão sazonal, melancolia (para os episódios depressivos) e ciclagem rápida. Não há, no entanto, menção à polaridade dominante, o que poderia ter implicações práticas quanto à escolha da terapêutica.[26]

De um modo geral, a harmonização da CID-11 com o DSM-5 avançou, o que é bastante importante, pois promove a uniformização da linguagem e o entendimento entre os psiquiatras e os pesquisadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marneros A. Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 1999.
2. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(2 Suppl 1):4S-14S.
3. Angst J. The course of affective disorders. Psychopathology. 1986;19(Suppl 2):47-52.
4. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. J Affect Disord. 2001;67(1-3):229-240.
5. Sedler M. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. Am J Psychiatry. 1983;140(9):1127-1133.
6. Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caracterisée par la reproduction sucessive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancholique, et d'un intervale lucide plus ou moins prolongué. Bull lAcad Méd. 1854;19:384-415.
7. Berrios GE. The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1996.
8. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive Illness. Oxford: Oxford University Press; 1990.
9. Kraepelin E. Dementia praecox and manic-depressive insanity. Reed 1989, New York, NY: The classics of psychiatry and behavioural sciences library; 1919.
10. Wernicke C. Tratado de psiquiatría. Tradução de Outes DL, Tabasso JV. Buenos Aires, Argentina: Polemus Editorial; 1996.
11. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, Egli S, Albert M, Gerhard A et al. Weigandt's on the mixed states of manic-depressive insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry. 2002;10(5):255-275.
12. Jaspers K. General psychopathology. Translated by Hoenig J, Hamilton MW. Baltimore (Md): Johns Hopkins University Press; 1997.
13. Schneider K. Clinical psychopathology. Translated by Hamilton MW, Anderson EW. New York, NY: The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library; 1993.

14. Leonhard K. The Classification of endogenous psychoses. Translated by Berman R. New York, NY: John Wiley and Sons; 1979.
15. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. Am J Psychiatry. 1992;149(12):1633-1644.
16. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. J Affect Disord. 2001;67(1-3):105-114.
17. Akiskal HS. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. J Personal Disord. 1992;6(3):326-342.
18. Hantouche EG, Allillaire JP, Bourgeois JM, Azorin JM, Sechter D, Chatenêt-Duchêne L et al. The feasibility of dysphoric mania in the French EPIMAN study. J Affect Disord. 2001;67(1-3):97-103.
19. Soares JC, Gershon S. The diagnostic boundaries of bipolar disorder. Bipolar Disord. 2000;2(1):1-2. Comment on: Bipolar Disord.2000;2(1):3-7.
20. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1978;35(6):773-782.
21. American Psychiatric Association 1980 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM III) APA Publishing Washington DC.
22. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos' criteria. J Affect Disord. 2015;176:18-23.
23. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(1):4-16.
24. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). Eur Psychiatry. 2004 ;19(2):85-90.
25. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). Br J Psychiatry. 2013;203(1):3-5.
26. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. BMC Med. 2020;18(1):21-24.
27. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. BMC Med. 2013;11:126.
28. Morris G, Walder K, McGee SL, Dean OM, Tye SJ, Maes M, Berk M. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2017;74(Pt A)1:20.