

# La neuroimagen funcional de las emociones y el trastorno bipolar

BENABARRE, A.; VIETA, E.; LOMEÑA, F.; MARTÍNEZ-ARÁN, A.; BERNARDO, M.; CORBELLA, B.; COLOM, F.; REINARES, M. y GASTÓ, C.

Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia. Hospital Clínic Universitari. Barcelona.

## Functional neuroimaging of emotions and bipolar disorder

### Resumen

En esta revisión se resumen los resultados de los trabajos que estudian la neuroimagen funcional en las emociones de la población normal y se establecen algunos paralelismos con los cambios anímicos del trastorno bipolar y su correlación con la neuroimagen funcional. Inicialmente se hace referencia al desarrollo ontogenético emocional del cerebro humano y luego se exponen las diferencias de flujo sanguíneo cerebral regional (FSC) entre las emociones generadas interna o externamente; entre las positivas y negativas y se exponen los correlatos entre FSC y algunas expresiones faciales.

Al comparar el FSC del trastorno bipolar con las emociones normales se observa que el córtex temporal, el prefrontal medial y el insular anterior sufren cambios de perfusión coincidentes con el viraje o cambio de expresión emocional. Cabe determinar si los hallazgos obtenidos en muestras de sujetos sanos y de pacientes bipolares convergen en un modelo dimensional, o si por el contrario apoyan las hipótesis categoriales, desplazando los aspectos emocionales a un segundo plano en la enfermedad maniaco-depresiva.

**Palabras clave:** Neuroimagen funcional. SPECT. PET. Emociones. Trastorno bipolar.

### Summary

In this review we comment the results of functional neuroimaging works of emotions on normal population and some parallelisms with the emotional changes of bipolar disorder correlated with their functional neuroimaging. Initially we refer the emotional ontogenetical development of human brain based on regional cerebral sanguineous flow evolution (FSC). Secondly we describe the differences of FSC between the externally generated emotions versus internally; between positive versus negative emotions and the correlation between FSC and some facial expressions.

When FSC of bipolar disorder is compared with normal emotions on general population, we observe that temporal cortex, the prefrontal medial and insular anterior cortex, change their perfusion with the switch or the change of emotional expression. It is possible to determine if the findings obtained in samples of healthy subjects and bipolar patients converge in a dimensional model, or if on the contrary they support the categorical hypotheses, moving the emotional aspects to a second term on bipolar disorder.

**Key words:** Functional neuroimaging. SPECT. PET. Emotions. Bipolar disorder.

En esta revisión se exponen los trabajos más recientes que relacionan flujo sanguíneo cerebral con las emociones normales. En la mayoría de los casos la técnica de neuroimagen utilizada ha sido la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

La mayor parte de los trabajos a los que se hará referencia se basan en la generación de emociones intensas en un medio experimental de laboratorio, con el objetivo de medir datos subjetivos y fisiológicos de cada estado emocional. En general la metodología usada consiste en administrar al sujeto de experimentación un bolus de agua con  $^{15}\text{O}$  y obtener imágenes cada 40 o 60 segundos durante la exposición a unos estímulos que generan un determinado tipo de emoción.

El trastorno bipolar, como enfermedad cuyas bases biológicas podrían relacionarse con alteraciones funcio-

nales del sistema límbico, constituye un trastorno afectivo en el que predominan las alteraciones de las emociones (1). Antes de conocer la fisiopatología de las emociones que aparecen en estado de enfermedad, es lógico conocer qué bases anatómo-funcionales fundamentan las emociones en estado de normalidad. Su comprensión introduce elementos importantes para el debate nosológico entre modelos dimensionales y categoriales.

## EL DESARROLLO ONTOGENÉTICO EMOCIONAL DEL CEREBRO HUMANO

El estudio del patrón de metabolismo de la glucosa del recién nacido mediante PET permite observar que durante el primer mes de vida la mayor actividad cerebral

se centra en el córtex sensitivo y motor primario, el tálamo y el vermis cerebeloso (2, 3). Otras áreas con mayor metabolismo —comparadas con el resto del cerebro— son el córtex cingulado, la amígdala, el hipocampo y ocasionalmente los ganglios de la base (4). La relativa poca actividad del resto de estructuras cerebrales podría estar relacionada con el limitado repertorio conductual propio de los primeros días de vida. En esta época la selección natural y la adaptación de las especies, han hecho que se aseguren la presencia de sistemas intrínsecos reflejos y la maduración se basa en la integración visuomotora.

A los dos o tres meses de vida, se observa un incremento del metabolismo de la glucosa en áreas parietales, temporales, en el córtex visual primario, los ganglios de la base y los hemisferios cerebelosos. Estos cambios metabólicos coinciden con la adquisición de funciones visuo-espaciales y con la integración visuo-senso-motora, desapareciendo o reorganizándose el sistema reflejo neonatal y evidenciándose cambios electrofisiológicos en el electroencefalograma (2-5).

El córtex frontal es la última área que experimenta el incremento del metabolismo de la glucosa. Las regiones laterales e inferiores incrementan el metabolismo alrededor de los seis u ocho meses, mientras que las regiones dorsales y mediales lo hacen a los ocho-doce meses. Los cambios del metabolismo del lóbulo frontal coinciden con la adquisición de aspectos cognitivos que generan emociones, como por ejemplo la ansiedad ante el extraño (6). Neurobiológicamente en esta etapa tiene lugar la expansión de las dendritas y un incremento de la densidad de capilares en el lóbulo frontal (7). Alrededor del año de vida el patrón metabólico es muy similar al del adulto normal. Estos hallazgos le dan una relevancia destacable al lóbulo frontal en lo que a la ontogenia de las emociones se refiere.

Partiendo de estas observaciones, parece que la evolución del metabolismo de la glucosa en el primer año de vida sigue un orden filogenético, con una maduración funcional de las estructuras más antiguas primero, y con una maduración funcional de las más nuevas filogenéticamente después (2, 3).

## **EMOCIONES GENERADAS INTERNA O EXTERNAMENTE**

Unos de los primeros estudios de neuroimagen de las emociones normales fueron los de Reiman et al, en 1997 y Lane et al, en el mismo año (8, 9). Se estudiaron veinte mujeres sanas física y mentalmente, mientras se alternaba la exposición a un estímulo externo emocionalmente activo con un estímulo externo neutro. Por otro lado, también se estudiaron las reacciones de dichas mujeres a estímulos emocionales internos a través de escritos autobiográficos (evocación de emociones). Fueron tres las emociones evaluadas: la alegría, la tristeza y el disgusto. Durante la obtención de cada una de las imágenes con PET se determinaron diferentes medidas fisiológicas, utilizando electroencefalografía, electromiografía, actividad

muscular facial, registro electrooculográfico, electrocardiograma y actividad electrodérmica. Se utilizó una cámara de vídeo para grabar la expresión facial de las emociones. Inmediatamente después de cada imagen obtenida, el sujeto valoraba la emoción que había experimentado de acuerdo a unas escalas analógicas visuales. Al evaluar los resultados se objetivaron diferencias respecto a las emociones que generaban los estímulos activos versus los neutros. Los estímulos emocionales externos mediante la película, generaban un incremento simétrico del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a nivel del córtex occipitotemporal y temporal anterior, la amígdala, el córtex prefrontal medial, el tálamo, el hipotálamo y regiones laterales del cerebelo. En el caso de las emociones generadas internamente a través de un proceso cognitivo, las diferencias con los estímulos neutros fueron las siguientes: en el caso de las emociones cognitivas de experiencias recientes existían incrementos del FSC en el córtex prefrontal medial y el tálamo, así como una región que incluye el córtex insular anterior, el claustrum y el putamen lateral. Se objetivó que el recuerdo de emociones tristes correlacionaba con un incremento del FSC en la región insular anterior, hecho que no se observó durante la evocación de emociones alegres.

Las áreas de asociación visual en el córtex occipitotemporal podrían estar relacionadas con el proceso de evaluación de los estímulos visuales complejos con significado emocional. Aunque el córtex temporal, el hipocampo y la amígdala se han relacionado con la generación de las emociones, los hallazgos de los autores sugirieron que estas áreas de asociación sensorial se relacionan sobre todo con la evaluación de procesos que impliquen el sensorio exteroceptivo con significado emocional. Un dato concluyente fue que la región insular anterior estaba preferentemente relacionada con el grupo de las emociones negativas, que generan distrés al sujeto (10). A la hora de determinar qué áreas del cerebro se relacionan con cada emoción, se observó lo siguiente: la provocación de emociones de tristeza y alegría, con película o evocadas cognitivamente, se asociaron con un significativo incremento del FSC a nivel del córtex occipitotemporal y temporal anterior, sugiriendo que estas regiones participan en aspectos externos de estas emociones independientemente del tipo de emoción. La tristeza y el disgusto fueron dos emociones negativas que correlacionaron con un incremento del FSC en el cerebro medio y el vermis cerebeloso (8-10).

## **EMOCIONES POSITIVAS Y NEGATIVAS**

En otro estudio de Lane et al (11) se midió el FSC utilizando PET en doce mujeres sin patología neurológica ni psiquiátrica mientras se les pasaban unas diapositivas con contenido emocional —el International Affective Picture System (12)— con el objetivo de determinar qué regiones del cerebro se relacionaban con las emociones placenteras y las no placenteras. Al igual que en los trabajos previamente expuestos, durante cada obtención de

imagen cerebral se registró el electromiograma, la actividad muscular y la actividad electrodérmica. Inmediatamente después de cada imagen obtenida, los sujetos valoraban la emoción experimentada mediante unas escalas. Las imágenes que generaban emoción positiva, se distinguieron de las que generaban emoción neutra por el incremento del FSC en regiones como el tálamo, el hipotálamo y el córtex prefrontal medial (11). Las imágenes que generaban emociones negativas se distinguieron de las que generaban emociones positivas o neutras por el incremento del FSC en el córtex occipitotemporal, regiones laterales del cerebelo y una región que comprende la amígdala izquierda, la formación hipocámpica y el giro parahipocámpico. Los autores postularon que las áreas de asociación sensorial relevante, atienden, evalúan y preparan la respuesta al estímulo emocionalmente desagradable y potencialmente peligroso (13).

## LA NEUROIMAGEN DE LAS EXPRESIONES FACIALES DE TRISTEZA E IRA

Las expresiones faciales constituyen una comunicación no verbal de mucha importancia. Algunos autores han hecho la observación que los bebés primates y los seres humanos presentan miedo ante los objetos con los que sus madres han expresado caras de miedo o disgusto (14, 15). La tristeza y la ira son expresiones emocionales que regulan las interacciones sociales: la manifestación de expresiones de tristeza induce a la inhibición de la agresión por parte del observador (16). La ira condiciona la conducta de los otros en situaciones en las que se han roto los roles sociales o las expectativas. Por todo ello es muy importante determinar las correlaciones anatómicas involucradas en el proceso de las expresiones de tristeza e ira.

La amígdala se ha implicado en el procesamiento de expresiones de miedo en estudios neuropsicológicos y de neuroimagen funcional. Los pacientes con lesiones en el lóbulo temporal, que incluyen la amígdala, tienen dificultades para reconocer expresiones de miedo (17). Los estudios de neuroimagen son consistentes con el incremento de la activación de la amígdala izquierda durante la expresión del miedo (18).

En el caso de las expresiones de disgusto, las regiones de mayor interés han sido los ganglios de la base y la ínsula (19, 20). Los pacientes con enfermedad de Huntington, cuya alteración biológica reside en los ganglios de la base —el núcleo caudado—, muestran dificultades para el reconocimiento de la expresión de disgusto (21). Sin embargo, los últimos estudios llevados a cabo con resonancia magnética funcional (RMF) no han correlacionado la activación de los ganglios basales con las expresiones de disgusto y en cambio sí han corroborado la activación de la región insular anterior (22).

Se conoce poco respecto a la correlación anatómica de las emociones de tristeza. Algunos estudios han observado una reducción de la respuesta autonómica en las expresiones de tristeza en pacientes afectos de trastorno antisocial de la personalidad comparados con controles

(23). Se ha llegado a relacionar el trastorno antisocial de la personalidad con una disfunción de la amígdala (24, 25). La implicación de la amígdala en el proceso de expresión de la tristeza ha recibido el apoyo de dos estudios recientes. Se ha observado que pacientes con lesión de la amígdala derecha presentan dificultad para la expresión de emociones de tristeza, miedo o disgusto. Por otro lado, un paciente afecto de lesiones amigdalares bilaterales —gliosis amigdalares izquierda y lobectomía temporal derecha— presentó dificultad selectiva para la expresión de tristeza, miedo y disgusto (26, 27).

Las regiones cerebrales más relacionadas con la emoción de la ira son el córtex orbitofrontal y la amígdala. Hornak et al implicaron el córtex orbitofrontal en el reconocimiento de expresiones emocionales (28) y algunos estudios de lesiones con animales lo han implicado con la extinción de conducta y alteraciones del aprendizaje (29, 30). Del mismo modo pacientes con lesiones amigdalares han mostrado dificultad para el reconocimiento de expresiones de ira (30, 31). Blair et al utilizaron la neuroimagen funcional mediante PET para determinar si la amígdala se relacionaba con la respuesta emocional facial de tristeza y/o ira y para determinar si el córtex orbitofrontal se relacionaba con la expresión emocional facial de ira. Para llevar a cabo el trabajo, se estudiaron trece sujetos voluntarios sanos a los que se les sometió al estímulo de unas fotografías que inducían las mencionadas emociones. El radiofármaco utilizado fue el  $H_2^{15}O$  y la duración del escáner de 90 segundos. Se observó que a medida que se hacía más intensa la expresión facial de tristeza existía mayor actividad en la amígdala izquierda y el lóbulo temporal derecho. La progresiva expresión facial de ira se asoció a un incremento también progresivo de la actividad orbitofrontal y del córtex cingulado anterior. No se hallaron indicios de correlación entre la emoción de la ira con la amígdala. El estudio permitió observar la evidencia de diferentes estructuras responsables de emociones negativas, que podrían estar interconectadas funcionalmente (32).

## LAS EMOCIONES EN EL TRASTORNO BIPOLAR

No existen estudios que correlacionen las emociones con el FSC en el trastorno bipolar. No obstante sí que se ha llevado a cabo neuroimagen funcional comparativa entre las distintas fases del trastorno en un mismo paciente y, por lo tanto, cuando se viven emociones muy distintas atribuibles a los cambios del estado de ánimo. Los pacientes bipolares más estudiados han sido los cicladores rápidos, por la facilidad de detectar virajes. Gyulai et al determinaron el FSC mediante I-123 iofetamina a un total de 12 pacientes bipolares cicladores rápidos —cuatro de ellos sin medicación y ocho recibiendo carbonato de litio—. Observaron que la distribución del radiofármaco en la parte anterior de los lóbulos temporales era asimétrica tanto en las fases depresivas/disfóricas como en las maníacas/hipomaníacas, siendo la distribución simétrica en las fases eutímicas, de manera que por

primera vez se sugirió la presencia de una «disfunción temporal» estado-dependiente en el trastorno bipolar (33). Por otro lado en la fase maníaca Migliorelli et al describieron una asimetría izquierda-derecha a favor del córtex temporal basal derecho y una asimetría dorso-ventral, con menor perfusión en el cortex temporal basal que en el dorsal (34). En otro estudio de O'Connell et al, se comparó el FSC medido por el SPECT con n-isopropiliodoamfetamina entre pacientes bipolares maníacos (n= 11), esquizofrénicos agudizados (n= 21) y controles (n= 15) y se objetivó que la hipofrontalidad era más manifiesta en los grupos de esquizofrénicos y maníacos que entre los controles y se detectó un incremento de la captación de radiofármaco en los lóbulos temporales de los dos grupos patológicos, aunque más prominentemente entre los maníacos. En el caso de las fases depresivas y aunque se trata de una cuestión todavía por resolver, la hipoperfusión descrita en regiones cerebrales anteriores, parece normalizarse tras el tratamiento farmacológico o electroconvulsivo, si bien algunos autores indican que el aumento del FSC que se produce en la remisión clínica se limita sólo a los ganglios de la base y al córtex cingular anterior, mientras que no se modifica en el neocórtex (35).

Al comparar los trabajos de FSC en emociones normales con los de FSC en distintas fases del trastorno bipolar, podemos concluir que tanto en un caso como en el otro el córtex temporal, el prefrontal medial y el insular anterior, sufren cambios de perfusión coincidentes con el viraje o cambio de expresión emocional. Por otro lado, en las distintas fases del trastorno bipolar todavía se desconoce la implicación funcional de regiones como la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, regiones laterales del cerebelo e hipocampo. El estudio funcional de estas regiones permitiría disponer de un conocimiento más exhaustivo de las bases neuroanatomofuncionales subyacentes al trastorno bipolar e incluso un establecer un posible valor predictivo respecto al curso de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Las emociones son fruto de una maduración del cerebro humano. Durante el primer mes de vida las áreas más funcionales son el córtex sensitivo y el motor primario, el tálamo y el vermis cerebeloso. Durante el segundo y tercer mes se suma la actividad a las áreas parietales y temporales, así como el córtex visual primario. Es a partir del sexto mes, coincidiendo con la activación funcional de las regiones laterales e inferiores del lóbulo frontal, cuando aparecen conductas que podrían ser compatibles con las primeras emociones —el miedo al extraño.

Las emociones inducidas por estímulos externos se relacionan con incremento del FSC en el córtex occipitotemporal, el córtex temporal anterior, la amígdala, el córtex prefrontal medial, el tálamo, el hipotálamo y regiones laterales del cerebelo. Las emociones evocadas a partir de estímulos internos se relacionan con un incremento del FSC a nivel del córtex prefrontal medial, el tálamo, el córtex insular anterior, el claustró y el putamen lateral.

Los trabajos publicados hasta el momento sugieren que las emociones positivas se relacionan con incrementos del FSC en áreas como el tálamo, el hipotálamo y el córtex prefrontal medial, mientras que las negativas correlacionan con incrementos del FSC en el córtex occipitotemporal, regiones laterales del cerebelo, la amígdala izquierda, el hipocampo y el giro parahipocámpico.

Cuando se estudia la relación entre expresión facial —que no emoción— con FSC, se observa que la amígdala se relaciona con la expresión del miedo; los ganglios de la base, la ínsula y también la amígdala con la expresión de tristeza y el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior y otra vez la amígdala, con la expresión de ira.

Hasta el momento no disponemos de estudios que relacionen las emociones y el FSC en pacientes afectivos graves —depresión mayor recurrente, depresión con síntomas de melancolía o trastorno bipolar (36, 37)—. Es básico considerar este tipo de trabajos para profundizar en el conocimiento neurobiológico del trastorno emocional que sustenta toda patología afectiva y sus correlatos neuropsicológicos (38). En el caso del trastorno bipolar la mayoría de trabajos evalúan la perfusión cerebral durante el estado depresivo y no existen demasiados estudios longitudinales comparativos de fases. Las muestras son pequeñas y continúan existiendo muchas regiones cerebrales pendientes de estudiar. Por otro lado, no siempre los hallazgos coinciden totalmente entre la depresión unipolar y la bipolar. Sin embargo, es muy probable que los avances en el estudio neurofuncional del cerebro humano a través de técnicas de neuroimagen permitan, en un futuro cercano, determinar si los hallazgos obtenidos en muestras de sujetos sanos y de pacientes bipolares convergen en un modelo dimensional, o si por el contrario, apoyan las hipótesis categoriales y desplazan los aspectos emocionales a un segundo plano en la enfermedad maniaco-depresiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A. La malaltia de les emocions: el trastorn bipolar. Barcelona: Ed Columna; 1999.
2. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487-97.
3. Chugani HT. Development of regional brain glucose metabolism in relation to behavior and plasticity. En: Dawson G, Fischer KW, eds, *Human Behavior and the Developing Brain*. New York, NY: Guilford Publications Inc; 1994. p. 153-75.
4. Chugani HT. Neuroimaging of developmental non-linearity and developmental pathologies. En: Thatcher RW, Lyon GR, Rumsey J, eds. *Developmental Neuroimaging: Mapping the Development of Brain and Behavior*. San Diego, CA: Academic Press Inc, 1996. p. 187-95.
5. Parmelee AH, Sigman MD. Perinatal brain development and behavior. En: Haith M, Campos J, eds. *Biology and Infancy*. New York, NY: Raven; 1979. p. 69-147.

6. Schade JP, van Groenigen WB. Structural organization of the human cerebral cortex. *Acta Anatómica* 1961;47:74-111.
7. Diemer K. Capillarisation and oxygen supply of the brain. En: Lubbers DW, Luft UC, Thews G, eds. *Oxygen Transport in Blood and Tissue*. Stuttgart, Germany: Thieme Inc; 1968. p. 118-23.
8. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 1997;154:918-25.
9. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 1997;154:926-33.
10. Reiman EM. The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Normal and Pathologic Emotions. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supl 16):4-12.
11. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz EG. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 1997;35:1437-44.
12. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. *The International Affective Picture in Psychophysiology*. University of Florida; 1995.
13. Reiman EM. PET studies of anxiety, emotion, and their disorders. Presented at the X<sup>th</sup> annual meeting of the World Congress of Psychiatry; August 23-28, 1996; Madrid, Spain.
14. Klinnert MD, Emde RN, Butterfield P, Campos JJ. Social referencing: the infant's use of emotional signals from a friendly adult with mother present. *Ann Prog Child Psychiatry Child Dev* 1987;22:427-32.
15. Mineka S, Cook M. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *J Exp Psychol Gen* 1993;122:23-38.
16. Eisenberg N, Fabes RA, Miller PA, Fultz J, Shell R, Mathy RM, et al. Relation of sympathy and personal distress to prosocial behavior: a multi-method study. *J Pers Soc Psychol* 1989;57:55-66.
17. Broks P, Young AW, Maratos EJ, Coffey PJ, Calder AJ, Isaac CL, et al. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia* 1998;36:59-70.
18. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998;18:411-8.
19. Gray JM, Young AW, Baker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington' disease gene carriers. *Brain* 1997;120:2029-38.
20. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, et al. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997;389:495-8.
21. Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Homberg V. Loss of disgust: perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996;119:1647-65.
22. Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M. The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology* 1997;34:192-8.
23. Patrick CJ. Emotion and psychopathy: startling new insights. *Psychophysiology* 1994;31:319-30.
24. Blair RJ, Frith U. Neurocognitive explanations of the antisocial personality disorders. *Criminal Behav Ment Health* (en prensa).
25. Anderson AK, Phelps EA. Production of facial emotion following unilateral temporal lobectomy. *Soc Neurosci Abstr* 1997;23:2113.
26. Anderson AK, Phelps EA. Bilateral amygdala damage impairs evaluation of facial but not vocal expressions of fear. *Cognitive Neuroscience Meeting Abstract Program*; 1998. p. 109.
27. Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1996;34:247-61.
28. Días R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 1996;380:69-72.
29. Rolls ET. The orbitofrontal cortex (Review). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1433-43.
30. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995;15:5879-91.
31. Calder AJ, Young AW, Rowland D, Perrett DI, Hodges JR, Etcoff NL. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: differentially severe impairment of fear. *Cogn Neuropsychol* 1996;13:699-745.
32. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999;122:883-93.
33. Gyulai L, Alavi A, Broich K, Reilly J, Ball WB, Whybrow PC. I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biol Psychiatry* 1997;15:41:152-61.
34. Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A, de Quiros G, Vázquez S, Leiguarda R, Robinson RG. SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:379-83.
35. Catafau AM, Martín JC. Neuroimagen funcional y trastornos afectivos. *Aula Med Psiquiatr* 2000;1:21-32.
36. Parellada E, Lomeña F. Neuroimagen. En: Vieta E, Gastó C. *Trastornos bipolares*. Barcelona: Ed Springer-Verlag Ibérica; 1997. p. 222-39.
37. Vieta E. Abordaje actual de los trastornos bipolares. Barcelona: Ed Masson; 1999.
38. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Benabarre A, Reinares M, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69:2-18.

Correspondencia:  
 Eduard Vieta  
 Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia  
 Hospital Clínic Universitari  
 Villarroel, 170  
 08036 Barcelona