

Onset, course and comorbidity of bipolar symptoms in population and treatment settings

Citation for published version (APA):

van Rossum, I. (2010). Onset, course and comorbidity of bipolar symptoms in population and treatment settings. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2010

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

8a

Summary

Bipolar disorder (BD), also known as manic depressive illness, is a chronic disease, associated with episodic extremes in mood, with a prevalence rate of about 1-1.5%. The term BD covers a spectrum of disorders of diverging severity with a highly variable course. The most frequently studied subtype is BD type I, usually characterized by an alternation of manic and depressive episodes. Psychotic symptoms are frequently experienced by patients with BD, usually during the manic phase. BD may have devastating effects on many aspects of the patient's life including but not limited to social and cognitive functioning, with high lifetime suicide rates. The course of the illness is influenced by a large range of internal and external factors, some of them related to the illness itself. Observational cohort studies are useful tools to provide valuable information on the effect of naturalistic variations in exposure to a large range of factors on the individual symptoms and the overall course of the illness.

The main objective of this thesis was to investigate the nature of BD-related symptoms on two levels; i) on a subclinical level, we wished to investigate the effect of affective dysregulation on the presence, course and impact of reality distortion; ii) on a clinical level, we wished to investigate illness characteristics and factors influencing the short-term and long-term course of bipolar illness. To this end, data from two unique European observational studies were employed.

The European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study, provides up to 2 years follow-up in 3549 patients with BD type I. Patients were included when initiating a new treatment for an acute manic or mixed episode, at the discretion of the investigator. This study design resulted in a heterogeneous sample of patients, treated in naturalistic settings, in which real-life outcome measures such as relapse, (re)hospitalization, social functioning and quality of life were studied. In contrast, the Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP) study was conducted within the general population. A representative population sample of adolescents and young adults (aged 14-24 years at baseline) living in the Munich area (Germany) was randomly drawn from population registers. Subjects were followed up to 10.6 years. Such an observational study may provide insight into the distribution of symptoms related to psychiatric disorders in the general population, as well as the mechanisms that either protect from or facilitate transition to clinical syndromes.

Our findings

The unique EDSP dataset was employed in analyses described in Chapter 2, in which associations were investigated between levels of affective dysregulation (symptoms of depression and (hypo)mania) and incident psychotic experiences within the general population. We found that most psychotic experiences occurred in a context of affective dysregulation, and that persistence of psychotic experiences was progressively more likely to occur with greater level of (hypo)manic symptoms as well as depressive symptoms. Similarly, psychotic experiences of clinical relevance were progressively more likely to occur with greater level of affective dysregulation. The findings suggested that correlated genetic liabilities underlying affective and non-affective psychotic syndromes may be expressed as correlated dimensions in the general population. In addition, affective dysregulation may contribute causally to the persistence and clinical relevance of psychotic experiences, possibly by facilitating a mechanism of aberrant salience attribution.

The EMBLEM dataset was employed for the analyses described in Chapters 3 through 6. Chapter 3 investigates factors that may moderate the speed of symptom improvement in acute manic, psychotic and depressive symptoms. Although much research has been directed towards clinical and demographic predictors at baseline for treatment outcome after 3 months, these studies do not take into account the fact that symptom improvement takes place over time. Indeed, multiple variables derived from the social and psychopathological context were found to moderate the rate of response for manic symptoms, such as greater illness severity in the past year, lower age of onset, rapid cycling and social adversity. The rate of response of psychotic symptoms was moderated by mania and depression scores at baseline, whereas the rate of reduction in depression symptoms was not conditional on baseline psychopathology.

Chapter 4 describes analyses directed towards the stability over time of 3 distinct classes of mania, as well as their treatment outcomes. These classes were previously extracted from factor analysis; 'Typical Mania' (59% of the sample), 'Psychotic Mania' (28%) and 'Dual Mania' (13%). A worrisome finding, as eligibility criteria applied in randomized controlled trials excludes patients from the Dual Mania class (referring to misuse of substances), which may create a gap in our knowledge on treatment effectiveness. We found that the 3 classes showed substantial stability in the 12 weeks post-baseline in the pattern of associations with class-characteristic variables, such as psychosis comorbidity, symptom

severity measures, and alcohol as well as substance abuse. Worse social outcomes were observed for both Dual and Psychotic Mania. Thus, the identified distinct classes are stable and associated with differential treatment outcome. Overall, Dual and Psychotic Mania show less favorable outcomes compared to Typical Mania.

A deleterious effect of cannabis use on treatment outcome has been consistently demonstrated for patients with schizophrenia. Despite of the high rates of cannabis use in patients with BD, we were one of the first research groups to focus on this topic. The analyses described in the fifth chapter focus on the influence of cannabis exposure on clinical and social treatment outcome measures over the course of 1 year, as well as the effects on these associations of third, mediating, variables. Cannabis users were found to be less compliant, with higher levels of overall illness severity, mania and psychosis compared to non-users. Additionally, cannabis users experienced less satisfaction with life and had a lower probability of having a relationship compared to non-users. There was little evidence that cannabis-outcome associations were mediated by third variables. Overall, an independent impact of cannabis use on psychopathological outcomes in patients with BP was apparent, whereas the impact on social outcomes was only modest.

Movement disorders, in particular tardive dyskinesia, have been extensively studied within the context of schizophrenia. Chapter 6 examines movement disorders within a bipolar population, another topic that has received little attention up till now, even though literature suggests that patients with bipolar illness may be more vulnerable for movement disorders compared to patients with schizophrenia. Next to the need to gain insight into prevalence and incidence rates of tardive movement disorders (i.e., tardive dyskinesia and tardive dystonia) within a bipolar population, this topic caught our attention due to its suggested association with dopamine activity. Recently, it has been suggested that dopamine dysfunction may play a role in BD. Therefore, we conducted an indirect examination of this issue, by focusing on associations between dopamine-related clinical traits such as bipolar symptoms and prolactin-related adverse effects, using tardive movement syndromes as dopamine proxy measure of reference. The incidence rate of tardive syndromes was 4.1% over a 2 year follow-up period. Incident TDD was independently associated with more severe bipolar symptoms, other extrapyramidal symptoms and prolactin-related adverse effects of

medication. These findings indirectly support the notion of generalized dopamine dysregulation in BD.

Our conclusions

The broad definition of the general aim of this thesis resulted in diverge hypotheses and findings on topics that had not received much attention in current literature, providing new insights on course and outcome of bipolar symptoms on a subclinical as well as a clinical level. Findings are of practical relevance, as they i) identify potential ways to influence course and outcome of the illness, given that some factors impacting course and outcome could be influenced within the treatment setting (e.g. substance use, social circumstances) or ii) at least help create insight into the illness status of individual patients and consequently define realistic treatment expectations (e.g. effects of co-morbid complexities).

Aside from the findings from the individual analyses, an unforeseen higher-level pattern was noticed within the results; circumspect evidence on a potential role of dopamine in the onset and course of bipolar disorder accumulated during the course of this research. In Chapter 7, next to providing an overview of our results, an attempt is made to interpret our findings within a recently postulated dopamine dysfunction model of bipolar disorder, which proposes that bipolar disorder is associated with a cyclical dysregulation in quantitative dopamine transmission¹. Our research provided indirect hints towards a more widespread dopamine dysfunction within BD than was originally proposed by Berk and colleagues¹. First, we propose an extension to the existent model with psychotic symptoms, probably through a similar mechanism on dopamine level as was proposed for mania symptoms. This extension was based on current literature on the association between psychotic symptoms and dopamine dysfunction.

Next, we hypothesize that BD would be associated with a more general dopamine dysfunction. This hypothesis was based on the associations we found between various proxy measures of dysfunctional dopamine activity; bipolar symptoms, movement disorders and sexual dysfunction. These factors are suggested to represent multiple dopamine tracts. Demonstrated associations between higher symptom severity and various external factors (i.e., cannabis use and social adversity) may provide an indirect confirmation of our hypotheses; it has been speculated that these external factors may affect dopamine activity

within the same structures that were linked to bipolar symptoms. In conclusion, our finding of co-occurrence of various BD related symptoms and adverse effects led us to speculate on a generalized dopamine dysfunctional state. This is in line with a similar theory in schizophrenia research, where several reports recently demonstrated associations between abnormalities in proximity measures of multiple dopamine tracts^{2,3}. However, our hypotheses on dopamine dysfunction in BD should be interpreted with caution; all findings in this thesis were indirect indicators and generated within the context of epidemiological research. Proposals for further research with suitable designs are described in Chapter 7.

References

1. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 434(suppl):41-9
2. Mittal VA, Neumann C, Saczawa M, Walker EF (2008). Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2):165-71
3. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J; SOHO Study Group (2006). Tardive dyskinesia in schizophrenia is associated with prolactin-related sexual disturbances. *Neuropsychopharm*, 31:1832-7

8b

Samenvatting

De bipolaire stoornis, beter bekend als manisch-depressieve stoornis, is een chronische ziekte die gekenmerkt wordt door extreme stemmingen. Ongeveer één op de honderd mensen ontwikkelt een bipolaire stoornis gedurende het leven. De term bipolaire stoornis verwijst naar een verzameling ziektebeelden die verschillen in ernst en een uiteenlopend ziektebeloop hebben. Het meeste bekende type bipolaire stoornis, ook wel type 1 genoemd, wordt gekenmerkt door een afwisseling van manische en depressieve periodes, al dan niet met psychotische symptomen. Tijdens een manische periode heeft een persoon vaak een overvloed aan energie, weinig behoefte aan slaap, moeite met concentreren en de behoefte om zeer veel te praten, vaak van de hak op de tak. Het gedrag wordt tijdens een manische fase vaak omschreven als 'ontremd'. Daarentegen kan iemand tijdens een depressieve periode een sombere stemming ervaren, moeilijk genieten van activiteiten waar iemand gewoonlijk wel plezier in heeft, moeite hebben om zich ergens toe te zetten en kan men te maken krijgen met schuldgevoelens en soms zelfs (ideeën over) zelfdoding. Naast manische en depressieve symptomen kan iemand psychotische symptomen ervaren, zoals stemmen horen, dingen zien die er niet zijn, het gevoel hebben achtergevolgd te worden of dat gedachten worden gelezen door anderen. Psychotische symptomen vinden meestal plaats tijdens manische periodes.

Een bipolaire stoornis kan een negatieve invloed hebben op verschillende aspecten van het leven van patiënten; iemand kan minder of niet meer in staat zijn om te werken, de kwaliteit van leven kan sterk verminderen, en het sociaal en cognitief functioneren kan aanzienlijk achteruit gaan. De bipolaire stoornis wordt geassocieerd met een zeer hoog percentage zelfdoding, dat bijna 28 maal hoger ligt dan in de algemene bevolking.

Middels de onderzoeken in dit proefschrift wilden we symptomen van de bipolaire stoornis op 2 nivo's bestuderen. Ten eerste, op een 'subklinisch' nivo, dat wil zeggen binnen de algemene bevolking. Binnen de algemene bevolking komen manische, depressieve en psychotische symptomen voor, zonder dat iemand hoeft te voldoen aan alle criteria van een diagnose bipolaire stoornis of een gerelateerd ziektebeeld. Binnen deze context wilden we onderzoeken wat het effect is van

manische en/of depressieve symptomen op de aanwezigheid en persistentie van psychotische symptomen, en daarnaast op de impact die psychotische symptomen hebben op het dagelijks functioneren en mate waarin men hulp zoekt. Ten tweede, op een 'klinisch' nivo, dat wil zeggen binnen een populatie van patiënten die gediagnosticeerd is met een bipolaire stoornis. Binnen deze groep wilden we ziektekenmerken en factoren bestuderen die het beloop van het ziektebeeld op korte en lange termijn beïnvloeden.

Men kan veel over het ontstaan van een ziekte, het ziektebeloop en de factoren die deze beïnvloeden, te weten komen door grote groepen mensen gedurende een lange tijd te volgen. Wanneer hierbij geen interventie wordt gepleegd, zoals bijvoorbeeld het geven van nieuwe medicatie, wordt dit een observationeel onderzoek genoemd; er worden enkel gegevens verzameld gedurende een lange periode. Om onze onderzoeksvragen te beantwoorden konden we beschikken over de gegevens die waren verzameld binnen het kader van twee grote Europese observationele studies. In de EMBLEM studie (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) zijn 3549 patiënten met een bipolaire stoornis tot 2 jaar lang gevolgd, nadat zij nieuwe medicatie voorgeschreven hadden gekregen voor de behandeling van een acute manische periode. Hierdoor ontstond een zeer gevarieerde groep patiënten met uiteenlopende bijkomende stoornissen, zoals verslaving of angststoornissen, en grote verschillen in het ziektebeloop. Binnen deze groep werd onder andere informatie verzameld over het eventuele terugkeren van symptomen, ziekenhuisopnames, sociaal functioneren en de kwaliteit van leven.

De andere grote Europese studie, de EDSP (Early Developmental Stages of Psychopathology) is uitgevoerd in de algemene bevolking. De onderzoeksgroep was een representatieve steekproef van adolescenten en jongvolwassenen, van 14 tot 24 jaar bij start van de studie, wonend in München en omstreken. Deze groep werd tot 10.6 jaar gevolgd. Een observationele studie in de algemene bevolking kan inzicht geven in het bestaan van symptomen die gerelateerd zijn aan psychiatrische ziektebeelden, alsook de mechanismen die mensen beschermen of juist kwetsbaar maken voor het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis.

Onze bevindingen

De EDSP studie is gebruikt voor de analyses in hoofdstuk 2, waarbij associaties zijn onderzocht tussen de mate van manische en/of depressieve symptomen en psychotische symptomen die binnen de algemene bevolking voorkwamen. We vonden dat de meeste psychotische symptomen voorkwamen in de aanwezigheid van manische en/of depressieve symptomen. Daarnaast vonden we dat de persistentie en de impact van psychotische symptomen groter waren naarmate er meer manische en/of depressieve symptomen aanwezig waren. Deze bevindingen suggereren dat psychotische, manische en depressieve symptomen mogelijk een genetische vatbaarheid delen, ook binnen de algemene bevolking. Daarnaast is het mogelijk dat de aanwezigheid van manische en/of depressieve symptomen de oorzaak zijn van de persistentie en impact van psychotische symptomen, bijvoorbeeld middels een afwijkende manier van toekennen van emotionele relevantie aan gebeurtenissen.

Voor de analyses in hoofdstukken 3 tot en met 6 is de EMBLEM studie gebruikt. Het derde hoofdstuk onderzoekt factoren die de snelheid van symptoomverbetering kunnen beïnvloeden. Tot op heden is er veel onderzoek gedaan naar voorspellende factoren van symptoomverbetering na 3 maanden behandeling, maar deze studies negeren wat er tussen start- en eindpunt gebeurt. Verschillende factoren binnen de sociale en psychopathologische context bleken de snelheid van het verbeteren van manische symptomen negatief te beïnvloeden, zoals een algemeen ernstiger ziektebeeld in het voorgaande jaar, het ontstaan van de ziekte op jongere leeftijd, ongunstige sociale omstandigheden en een 'rapid cycling' patroon (hierbij ervaart een patiënt minstens 4 periodes van manie of depressie per jaar). De snelheid waarmee psychotische symptomen verbeterden werd beïnvloed door de ernst van manische en depressieve symptomen op baseline, terwijl de snelheid waarmee depressieve symptomen verbeterde niet beïnvloed werd door de ernst van manische en psychotische symptomen op baseline.

In hoofdstuk 4 worden 3 separate groepen van manische patiënten onderzocht, die in eerder onderzoek werden onderscheiden op basis van factor analyse op baseline (hierbij worden groepen onderscheiden die sterk worden gekenmerkt door een klein aantal individuele symptomen of factoren). Eén van deze groepen werd gekenmerkt door het gebruik van verslavende middelen zoals alcohol, cannabis en andere drugs. Deze groep wordt doorgaans uitgesloten van onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, waardoor het interessant is om te testen of het onderscheid tussen deze groepen na 12 weken nog steeds bestaat, en of de groepen verschillen in behandelresponse laten zien. Het onderscheid tussen de groepen bleek inderdaad stabiel gedurende 12 weken behandeling. Daarbij reageerden 2 groepen significant slechter op de behandeling ten opzichte van de derde groep, waardoor deze bevinding relevant is binnen de dagelijkse behandelpraktijk.

Het is al langere tijd bekend dat het gebruik van cannabis een negatief effect heeft op het ziektebeloop van schizofrenie, een ziektebeeld dat op verschillende aspecten overlapt met de bipolaire stoornis. Ondanks dat cannabis frequent wordt gebruikt door patiënten met een bipolaire stoornis, is er weinig onderzoek gedaan naar een eventueel effect. In hoofdstuk 5 wordt getest wat de invloed is van cannabisgebruik op de klinische behandeluitkomst en sociale omstandigheden 1 jaar na de start van behandeling van een manische periode. Manische en psychotische symptomen waren ernstiger bij cannabisgebruikers, en zij bleken minder therapietrouw dan patiënten die geen cannabis gebruikten. Cannabisgebruikers waren daarnaast minder tevreden met hun leven en hadden minder vaak een relatie. Deze effecten van cannabisgebruik waren onafhankelijk van andere aspecten zoals leeftijd of gebruik van alcohol en andere drugs. Kortom, we vonden een onafhankelijk effect van cannabisgebruik op psychopathologie terwijl het effect op de sociale omstandigheden beperkt was.

Bewegingsstoornissen kunnen als bijwerking van antipsychotica optreden, welke worden voorgeschreven ter behandeling van schizofrenie en de bipolaire stoornis. Bij patiënten met schizofrenie zijn deze stoornissen uitgebreid onderzocht. Ondanks dat patiënten met een bipolaire stoornis mogelijk gevoeliger

zijn voor deze stoornissen is er weinig onderzoek naar dit onderwerp gedaan. Uit onze analyse, beschreven in hoofdstuk 6, bleek dat de frequentie inderdaad hoog is: 1 op de 25 patiënten ontwikkelden gedurende 2 jaar specifieke bewegingsstoornissen, namelijk tardive dyskinesie en tardive dystonie. Ook waren we geïnteresseerd in welke mate deze bewegingsstoornissen geassocieerd waren met zowel symptomen van de bipolaire stoornis als specifieke ongewenste bijwerkingen zoals seksueel disfunctioneren. Dit wilden we onderzoeken in het kader van een recent gepubliceerd model dat stelt dat dopamine disfunctie op specifieke locaties in het brein ten grondslag ligt aan de manische en depressieve symptomen van de bipolaire stoornis¹. Ook bewegingsstoornissen en seksuele functiestoornissen worden geassocieerd met dopamine disfunctie, in twee andere dopaminebanen in de hersenen. Associaties tussen bewegingsstoornissen enerzijds en symptomen van de bipolaire stoornis en ongewenste bijwerkingen anderzijds zou een indicatie kunnen zijn van een brede dopamine disfunctie, waarbij meerdere dopaminebanen betrokken zijn. Onze bevindingen bevestigen inderdaad deze hypothese; het ontwikkelen van bewegingsstoornissen bleek geassocieerd met ernstigere manische, psychotische en depressieve symptomen en seksuele functiestoornissen.

Onze conclusies

De brede definitie van de doelstelling van dit proefschrift resulteerde in uiteenlopende hypotheses en bevindingen op onderwerpen die tot op heden weinig aandacht hebben genoten in de wetenschappelijke literatuur. De bevindingen hebben nieuwe inzichten gegeven in het beloop van bipolaire symptomen, zowel op klinisch als subklinisch nivo. Onze resultaten zijn praktisch relevant, aangezien ze 1) potentiële manieren aanreiken om het ziektebeloop en de behandeluitkomsten te beïnvloeden, aangezien sommige factoren die impact hebben op het beloop en de uitkomst beïnvloedbaar kunnen zijn binnen de behandeling, zoals sociale omstandigheden of drugsgebruik; 2) in ieder geval helpen bij het creëren van inzicht in de status van individuele patiënten en het

definiëren van realistische behandeldoelen, door bijvoorbeeld rekening te houden met complicerende factoren als cannabisgebruik.

Naast de resultaten uit de individuele analyses, viel ons een onverwacht patroon op in de bevindingen; de resultaten leken indirect te wijzen op een mogelijke rol van dopamine bij het ontstaan en het beloop van bipolaire symptomen. In hoofdstuk 7 wordt, naast een overzicht van onze resultaten, een poging ondernomen om onze bevindingen te interpreteren binnen de eerder genoemde dopamine theorie voor de bipolaire stoornis¹. Ten eerste stelden we een uitbreiding voor van de bestaande dopamine theorie door psychotische symptomen toe te voegen. Hierbij lijkt het aannemelijk dat er een soortgelijk mechanisme op dopamine nivo ten grondslag ligt aan het ontstaan van psychotische symptomen zoals beschreven is voor manische symptomen¹, gezien de bestaande literatuur over de rol van dopamine bij psychotische symptomen.

Zoals eerder beschreven, waren we geïnteresseerd in het concept van een brede dopamine disfunctie geassocieerd met de bipolaire stoornis. Inderdaad vonden we associaties tussen verschillende symptomen en bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze een zekere mate van dopamine disfunctie representeren in verschillende dopaminebanen in de hersenen. Daarnaast vonden we, met name in de analyses van hoofdstuk 3 en 5, associaties tussen een hogere ernst van symptomen en een aantal externe factoren zoals cannabisgebruik en sociale omstandigheden. Van deze externe factoren is ook in de wetenschappelijke literatuur gesuggereerd dan wel gedemonstreerd dat ze een specifieke invloed kunnen hebben op dopamine activiteit in het brein. Een dergelijke theorie over een brede dopamine disfunctie is gesuggereerd met betrekking tot schizofrenie; verschillende onderzoeksgroepen rapporteerden associaties tussen bewegingsstoornissen enerzijds en psychotische symptomen en seksueel disfunctioneren anderzijds^{2,3}. Echter, gezien het feit dat alle bevindingen in dit proefschrift wat betreft de rol van dopamine disfunctie in de ontwikkeling en het beloop van bipolaire symptomen van indirecte aard zijn, dienen deze hypothesen met de nodige kanttekeningen geïnterpreteerd te worden. Suggesties voor

geschikte studiedesigns en hypothesen om dit onderwerp op de juiste wijze te onderzoeken worden beschreven in hoofdstuk 7.

Referenties

1. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 434(suppl):41-9
2. Mittal VA, Neumann C, Saczawa M, Walker EF (2008). Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2):165-71
3. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J; SOHO Study Group (2006). Tardive dyskinesia in schizophrenia is associated with prolactin-related sexual disturbances. *Neuropsychopharm*, 31:1832-7