

Hallazgos anatómicos cerebrales relacionados con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) en la resonancia magnética del cerebro

Brain Anatomical Findings related Bipolar Affective Disorder (BD) in Magnetic Resonance Imaging of the Brain

Autores

- ❖ Sonia Esperanza Sánchez Figueroa, MD.- Fundación Universitaria Juan N. Corpas-
Correo: soniaesanchezf@gmail.com
- ❖ María Margarita Córdoba Fuentes, MD.-Universidad Rafael Núñez-
Correo: margara1995@hotmail.com
- ❖ Camilo Andrés Losada Ortiz, MD. - Universidad de Boyacá-
Correo: calosada0204@gmail.com
- ❖ Armando José Taboada González, MD.-Universidad del Norte-
Correo: armandotaboada.md@gmail.com
- ❖ María del Mar Marín Zapata, MD.- Fundación Universitaria Autónoma de las Américas-
Correo: mariadelmarmarin5@gmail.com

Resumen

Introducción: El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una enfermedad neuropsiquiatría compleja, crónica, grave y altamente incapacitante, que afecta gran parte de la población aumentando las tasas de suicidio. Considerada en su neuro fisiopatología como un gran enigma. Anteriormente y aún en la actualidad, su diagnóstico solo se logra ante la presencia de manifestaciones clínicas generalmente en etapas tardías. Los hallazgos de alteraciones morfológicas a nivel estructural, proporcionan gran información para tratar de explicar las bases del desarrollo neurofisiológico de la patología. Los diferentes estudios de neuroimagen juegan un papel principal en la identificación oportuna de los cambios anatómicos encontrados en pacientes con TAB en las diferentes etapas de la enfermedad. Siendo los más utilizados la Resonancia Magnética Convencional (MRI), Morfometría Basada en el Voxel (VBM), la Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Según los estudios de esta RSL los principales hallazgos anatómicos se evidencian en las

estructuras que intervienen en el sistema límbico (complejo amigdalino, hipocampo y las áreas del lóbulo frontal (corteza prefrontal, área dorso lateral, área cingulada, área orbital), siendo uno de los hallazgos más significativos la disminución de la materia gris a nivel de las áreas de la corteza prefrontal, predominantemente en el cingulado anterior. Los hallazgos estructurales en EL TAB, a pesar de los avances tecnológicos, siguen siendo contradictorios, debido a la heterogeneidad de los estudios realizados.

Objetivo: Recopilar datos de las diferentes publicaciones con el fin de determinar cuáles son los hallazgos anatómicos más significativos encontrados en el cerebro con el uso de la resonancia magnética en pacientes con TAB, para contribuir a la identificación temprana de anomalías anatómicas en poblaciones con alto riesgo de desarrollar TAB.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistémica de la literatura, en las bases de datos de Pubmed, Google académico, Scielo, mediante la utilización de palabras claves como: Anatomía, Cerebro, trastorno bipolar, resonancia magnética y términos Mesh. Se tuvo en cuenta que contengan hallazgos anatómicos en RNM de pacientes con TAB, encontrando una amplia variedad de artículos de RS, análisis de estudios comparativos, meta análisis, estudios retrospectivos entre otros. Se seleccionaron los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, para determinar los hallazgos anatómicos cerebrales en el TAB mediante RNM.

Resultados: De los estudios que se tuvieron en cuenta se pudo deducir, que la mayor parte de los cambios anatómicos o estructurales, evidenciaron alteraciones volumétricas dentro del sistema límbico (giro, cingulado anterior, amígdala, tálamo, hipocampo). Anomalías que interfieren en el circuito prefrontal subcortical. Encontrándose coincidencia en la disminución del volumen de la materia gris, en el lóbulo frontal, temporal, subcortical, región cerebelosa posterior, áreas corticales. También, reducción del volumen de la corteza prefrontal subgenual anomalías de los volúmenes sanguíneos cerebelosos; volumen cerebral total (TBV) más pequeño, disminución del volumen verbal, disminución del tamaño cerebeloso, disminución del volumen de la amígdala; agrandamiento de los ventrículos, aumento prominente del surco, interrupción la comunicación inter e intrahemisférica (cingulado anterior, amígdala, cuerpo calloso) modulación prefrontal disminuida.

Conclusiones: Se han logrado identificar diversas áreas del SNC comprometidas en TAB relacionadas entre sí, que no solamente afectan su funcionabilidad, sino también, presentan alteraciones estructurales. Gracias a los diferentes avances tecnológicos en el campo de la neuroimagen se ha conseguido reconocer cambios anatómicos en el TAB. Las variadas técnicas de los estudios de RM han confirmado las anomalías estructurales y funcionales del cerebro encontradas, prestándose heterogeneidad relacionada con los hallazgos anatómicos, la presentación y evolución del trastorno afectivo. La mayoría de los hallazgos se comparten en la esquizofrenia, siendo menos prominentes en el TAB, evidenciando hallazgos específicos que permiten diferencias el TAB de la esquizofrenia. Se encontraron diferentes estudios con muestras variables heterogéneas, donde el número de individuos varían predominando las muestras pequeñas. Los estudios primarios deberían enfocarse en poblaciones clínicas homogéneas de pacientes con TAB y sanos, que cumplan las mismas características (grupo etario, sexo, antecedentes patológicos, farmacológicos, familiares, tiempos de evolución de la enfermedad) con muestras significativas. La mayoría de los estudios concuerdan con esta recomendación. A pesar de considerarse una de las enfermedades psiquiátricas más importantes, sigue siendo un enigma en su neurofisiología.

Palabras claves: Anatomía, Cerebro, afectivo, bipolar, resonancia magnética.

Abstract

Introduction: *Bipolar Affective Disorder (BD) is a complex, chronic, severe and highly disabling neuropsychiatry that affects a large part of the population, increasing suicide rates. Considered in its neurophysiopathology as a great enigma, previously and even today its diagnosis is only achieved in the presence of clinical manifestations, generally in late stages, the findings of morphological alterations at the structural level provide great information to try to explain the bases of development. Neurophysiological of the pathology, the different neuroimaging studies play a main role in the timely identification of the anatomical changes found in patients with BD in the different stages of the disease. The most widely used are Conventional Magnetic Resonance (MRI), Voxel-Based Morphometry (VBM), and Functional Magnetic Resonance (fMRI). According to the studies of this RSL, the main anatomical findings are evidenced in the structures that intervene in the limbic system (tonsillar complex, hippocampus, and frontal lobe areas; (prefrontal cortex, dorsal lateral area, cingulate area, orbital area), being one of the most significant findings the decrease in gray matter at the level of the prefrontal cortex areas*

predominantly in the anterior cingulate. The structural findings in ELT despite technological advances continue to be contradictory, due to the heterogeneity of the studies carried out .

Objective: To collect data from the different publications in order to determine which are the most significant Anatomical Findings found in the brain with the use of magnetic resonance imaging in patients with BD, to contribute to the early identification of anatomical abnormalities in high-risk populations. to develop BD

Methodology: A systemic literature search was performed in the Pubmed, Google academic, Scielo databases, using keywords such as: Anatomy, Brain, bipolar disorder, MRI and Mesh terms. It was taken into account that they contain anatomic findings in the MRI of patients with BD. Finding a wide variety of SR articles, analysis of comparative studies, meta-analysis, retrospective studies, among others, the articles that met the inclusion criteria were selected to determine brain anatomical findings in BD using MRI, advances and progresses of neuroimaging in BD

Results: From the studies that were taken into account, it could be deduced that most of the anatomical or structural changes evidenced volumetric alterations within the limbic system (gyrus, anterior cingulate, amygdala, thalamus, and hippocampus). Abnormalities that interfere with the subcortical prefrontal circuit, finding a coincidence in the decrease in gray matter volume, in the frontal, temporal, subcortical lobe, posterior cerebellar region, cortical areas. subgenual prefrontal cortex volume reduction cerebellar blood volume abnormalities, smaller total brain volume (TBV), decreased verbal volume, decreased cerebellar size, decreased amygdala volume, enlarged ventricles, prominent sulcus increase , interruption of inter and intrahemispheric communication (anterior cingulate, amygdala, corpus callosum) decreased prefrontal modulation

Conclusions: It has been possible to identify various areas of the CNS involved in BD related to each other that not only affect its functionality but also present structural alterations, thanks to the different technological advances in the field of neuroimaging, it has been possible to recognize anatomical changes in BD. The various techniques of MRI studies have confirmed the structural and functional abnormalities of the brain found, providing heterogeneity related to the anatomical findings, presentation and evolution of the affective disorder.

Most of the findings are shared in schizophrenia, being less prominent in BD, evidencing specific findings that allow BD differences from schizophrenia. Different studies were found with heterogeneous variable samples where the number of individuals varies with small samples prevailing. Primary studies should focus on homogeneous clinical populations of patients with BD and healthy who meet the same characteristics (age group, sex, pathological, pharmacological, family history, times of evolution of the disease) with significant samples, most of the studies agree with this recommendation. Despite being considered one of the most important psychiatric diseases, it remains an enigma in its neurophysiology.

Keywords: Anatomy, Brain, affective, bipolar, magnetic resonance.

Introducción

Los hallazgos estructurales en el TAB, a pesar de los avances tecnológicos, siguen siendo contradictorios. En esta RSL nos proponemos recopilar datos de las diferentes publicaciones, con el fin de determinar cuáles son los hallazgos anatómicos más significativos encontrados en el cerebro, con el uso de la resonancia magnética en pacientes con TAB, para contribuir a la identificación temprana de anomalías anatómicas en poblaciones con alto riesgo de desarrollar TAB, que pueda ser utilizado en el futuro como marcador biológico temprano antes del síndrome manifiesto (1). Y aportando una gran utilidad clínica con el fin de pronosticar con precisión la transición de los primeros signos a la enfermedad (2).

Para el desarrollo del presente estudio nos propusimos: 1. Realizar una definición breve del concepto de TAB. 2. Reconocer los principales estudios de Resonancia magnética utilizados en el TAB. 3. Identificar la anatomía normal en las imágenes de resonancia magnética RM. 4. Describir los hallazgos anatómicos más significativos hallados mediante RM del cerebro que se puedan identificar en el futuro como marcadores anatómicos (biológicos) de riesgo, proporcionando un diagnóstico temprano del TAB.

Trastorno Afectivo Bipolar-TAB

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es una enfermedad, neuropsiquiatría, compleja, crónica, grave altamente incapacitante caracterizada por la concurrencia de síntomas maníacos y depresivos, “Se distinguen dos formas principales: TAB tipo I (TAB I) es el clásico trastorno maníaco-depresivo. TAB tipo II (TAB II) requiere al menos 1 episodio de depresión mayor y 1 episodio hipomaniaco” (3). Se estima una prevalencia del 1.5 a 3.0% de la población desarrollará trastorno bipolar, considerándose la sexta causa principal de discapacidad en todo el mundo (4).

“A pesar de ser una enfermedad psiquiátrica común e importante, se desconoce la base neurofisiológica específica del trastorno bipolar” (3). El diagnóstico actual requiere que el paciente presente síntomas maníacos o depresivos, siendo la depresión la de mayor carga de la enfermedad (5). el TAB como la depresión mayor causan un gran sufrimiento y se tornan incapacitantes para el individuo, aumentado el riesgo de suicidio en un 56% de las personas con TAB y el 15% con síndrome de depresión mayor (6).

Por lo tanto, es necesario y perentorio una mejor comprensión de su base neuronal. Los avances de la resonancia magnética han contribuido con el estudio de la neurofisiopatología de la enfermedad (3). Evidenciando alteraciones estructurales y funcionales del cerebro en los trastornos afectivos (7). Por tal razón, “los exámenes de anomalías cerebrales estructurales específicas de TAB detectadas consistentemente aumentarán nuestra comprensión neurobiológica de la enfermedad” (8).

Principales estudios de Resonancia Magnética (RM) utilizados en el trastorno afectivo bipolar (TAB)

Los primeros equipos de RM para estudiar el cerebro humano aparecieron en 1978. Se basan en campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia. Los campos magnéticos de los equipos usados en la práctica clínica se encuentran entre 0.1 y 1.5 tesla (1.500 a 15.000 Gauss). Bastante poderosos en comparación con el campo magnético de la tierra 0.5 Gauss. La modificación de la frecuencia y la intensidad de la emisión y recepción de los pulsos de radiofrecuencia sobre el organismo permite obtener imágenes con diferente “potenciación” siendo las más utilizadas las potenciadas o trabajadas en spin eco (SE) y eco gradiente (EG) T1 Y T2 , densidad de protones (DP), inversión de recuperación (IR) y otras. En una imagen de RM potenciada en T1 el líquido cefalorraquídeo de los ventrículos cerebrales muestra una señal baja (hipotensa) de color negro. Las imágenes potenciadas en T2 muestran los líquidos con alta señal (hiperintensa) (9).

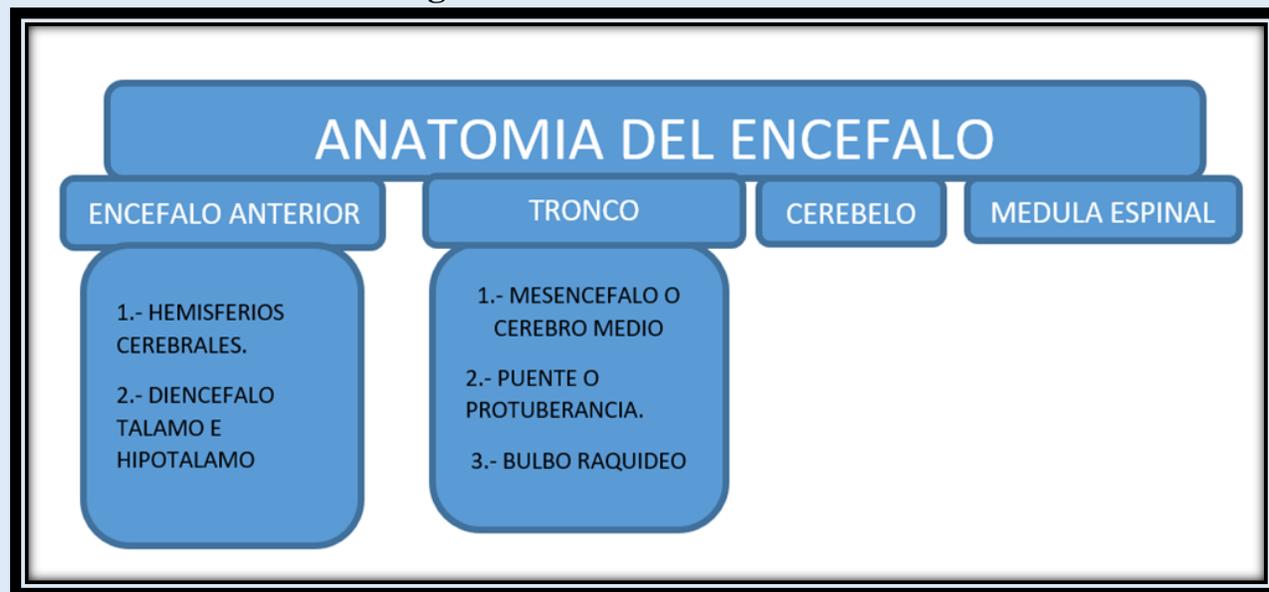
En los estudios revisados se encontraron 139 hallazgos mediante la utilización de la resonancia convencional, encontrándose los principales cambios estructurales a nivel de áreas corticales, amígdala, tálamo, hipocampo, ventrículo y cerebelo. De ahí que, “en los últimos 15 años más o menos, el refinamiento de las técnicas de neuroimagen, particularmente la resonancia magnética (MRI), la tomografía por emisión de positrones (PET) y, más recientemente, la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) y la MRI funcional (fMRI), han producido una proliferación de estudios que han intentado aclarar los sustratos neurales del trastorno bipolar ” (10).

El desarrollo de nuevas tecnologías ha proporcionado avances en el área de la investigación con un futuro prometedor en el uso de TAB con escáneres de resonancia magnética más potentes, unidos a la tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único, y una generación y procesamiento de imágenes mejorados ya disponibles (11). Los métodos de neuroimagen se han adoptado ampliamente, para estudiar las alteraciones estructurales y funcionales del cerebro en los trastornos afectivos. Varios estudios que utilizaron el enfoque de la morfometría basada en voxel (VBM) han revelado un volumen anormal de materia gris (GMV) (12).

Anatomía cerebral

El SNC es una estructura bastante compleja, recibe procesa y memoriza millones de estímulos. “El sistema nervioso central (SNC) es el que mayor relación tiene en los procesos cognitivos y la conducta humana, su funcionamiento depende la morfología y funcionamiento de sus estructuras” (9). El encéfalo se divide en el encéfalo anterior o cerebro (hemisferios cerebrales y di encéfalo), tronco del encéfalo (mesencéfalo o cerebro medio, el puente o protuberancia y el bulbo raquídeo), el cerebelo y la medula espinal (13).

Figura 1. Anatomía del encéfalo.



Fuente: Elaboración Propia.

Hemisferios cerebrales

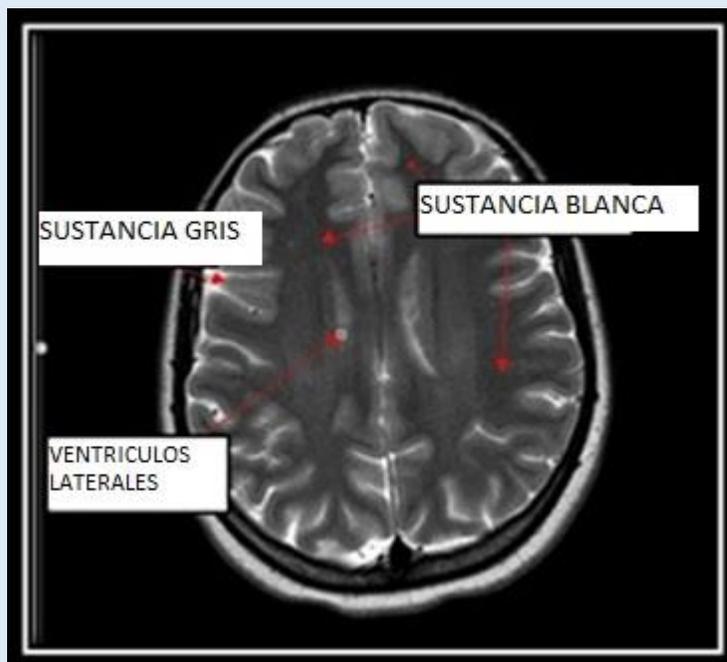
Son las estructuras que conforman la masa más grande del encéfalo. Se dividen en derecho e izquierdo, separados por una profunda cisura, pero unido en su parte inferior por una haz de fibras nerviosas de 10cm llamado cuerpo calloso, que permite la comunicación entre ambos hemisferios (14). En cada hemisferio se distinguen:

La sustancia gris o córtex cerebral: Mide de unos 2 o 3 mm de espesor. Está compuesta por los somas y cuerpos neuronales, que no poseen mielina, y se la relaciona más con el procesamiento de la información. Envuelve a los hemisferios como una corteza de un árbol. Debido a los numerosos pliegues que presenta, la superficie cerebral es unas 30 veces mayor que la superficie del cráneo. Estos pliegues forman las circunvoluciones cerebrales, surcos y fisuras y delimitan áreas con funciones determinadas

Los lóbulos cerebrales: Compuestos por cinco lóbulos. Cuatro de los lóbulos se denominan frontal, parietal, temporal y occipital. El quinto lóbulo, la ínsula, no es visible desde fuera del cerebro y está localizado en el fondo de la cisura de Silvio. Los lóbulos frontal y parietal están situados delante y detrás, respectivamente, de la cisura de Rolando. La cisura parieto-occipital separa el lóbulo parietal del occipital y el lóbulo temporal se encuentra por debajo de la cisura de Silvio.

La sustancia blanca: Se encuentra en los tejidos más profundos del cerebro compuesta principalmente por fibras nerviosas axonales mielinizadas. La mielina le da a la sustancia blanca el color. Forma sistemas de conexión, se distribuye en láminas que se interponen entre el núcleo y la corteza formando la capsula interna, externa y extrema. Forma fibras de asociación (comunicación entre un hemisferio) y fibras comisurales (vinculan áreas coincidentes de ambos hemisferios). *Las formaciones comisurales* son fibras mielínicas que conectan los hemisferios. Están conformadas por el cuerpo calloso, el fórnix o trígono, la comisura blanca anterior y el septum lucidum. El cuerpo calloso es la mayor de las fibras comisurales y fibras de proyección hacia los núcleos subcorticales tronco encefálico y medula. La materia blanca modula la distribución de los potenciales de acción, actuando como un retransmisor y coordinado la comunicación entre las diferentes regiones del cerebro (14,16).

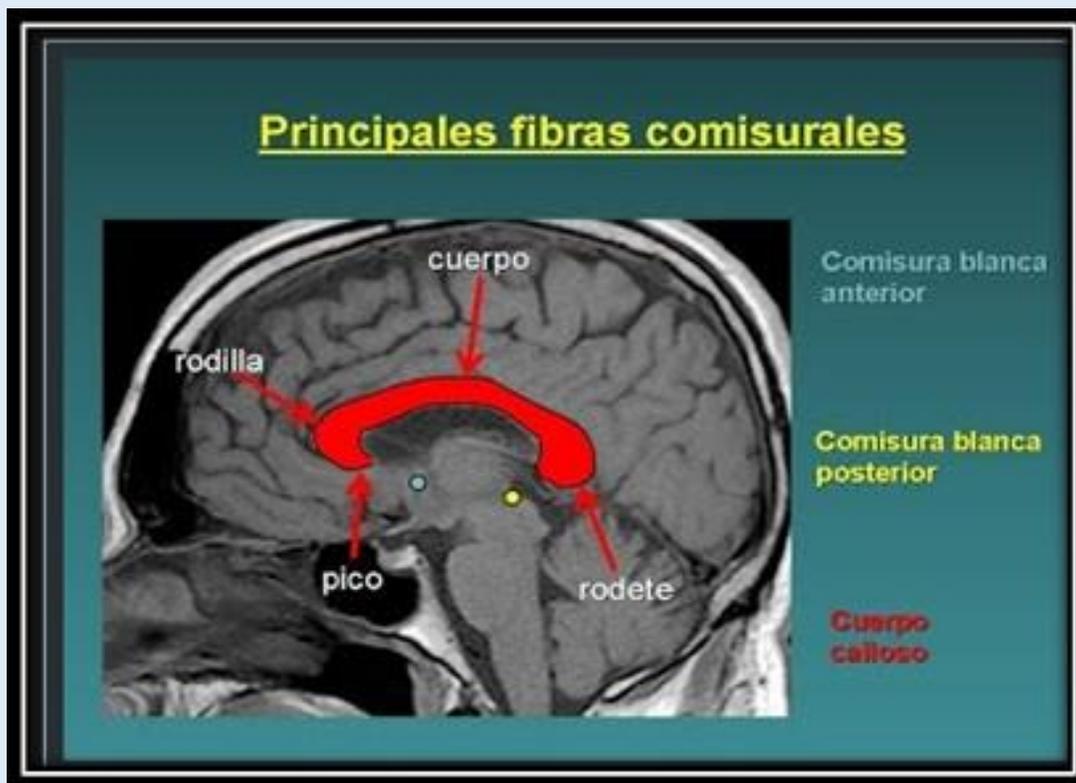
Figura 3: Se evidencia sustancia gris imagen hipodensa. Sustancia blanca imagen hiperdensa. Ventrículos laterales en RM corte axial.



Fuente: Tomada de anatomía de encéfalo por RM - resonancia magnética Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

El cuerpo calloso: Es un haz de fibras (axones) que interconecta con los dos hemisferios de forma cruzada. Esta conexión es la responsable de la lateralidad en el ser humano. Por tal motivo, cuando el hemisferio izquierdo es dominante, la ejecución motora lateral se manifiesta del lado derecho y viceversa(14). Se compone de una parte media, tronco del cuerpo calloso y dos extremos el anterior se dobla hacia abajo, formando la rodilla del cuerpo calloso y termina adelgazándolo, donde recibe el nombre de pico del cuerpo calloso. El extremo posterior es redondeado y recibe el nombre de esplenio o rodete del cuerpo calloso (13).

Figura 4. Evidencia las partes del cuerpo calloso: cuerpo, rodilla, pico, esplenio o rodete del cuerpo calloso.



Fuente: Tomada de anatomía de encéfalo por RM - resonancia magnética Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Cisuras cerebrales: Están conformadas por Cisura de Rolando: lóbulo frontal - lóbulo parietal. Cisura de Silvio: lóbulo frontal - lóbulo temporal. Cisura parieto-occipital: lóbulo parietal - lóbulo occipital. Circuitos fronto-corticales y subcorticales.

La amígdala cerebral: Se relaciona con la respuesta emocional aprendida, que se desencadena en ciertas situaciones (14). Es una masa con forma y tamaño de dos almendras, que está situada a ambos lados del tálamo, en el extremo inferior del hipocampo. La amígdala sigue en el cerebro esta vía: Amígdala->hipotálamo->sustancia gris periacueductal, que hace que se produzcan manifestaciones autonómicas como el cambio en la actitud motora. Lo que conecta la amígdala con el hipotálamo es la estría terminalis, que es la responsable de que el hipotálamo se conecte con el tronco del encéfalo y produzca esas manifestaciones autonómicas (17).

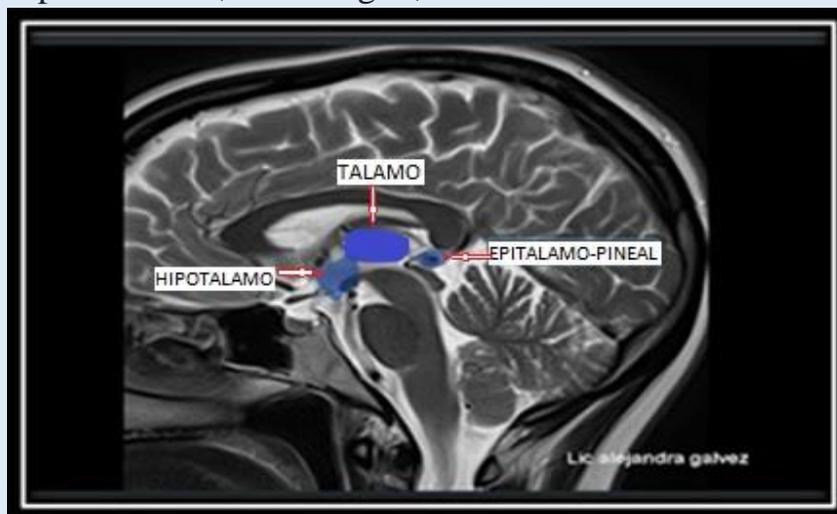
Los ventrículos: “Son dos espacios llenos de líquido bien definidos que se encuentran en los hemisferios. Los ventrículos laterales se conectan con un tercer ventrículo, a través de los agujeros de Monro o forámenes intraventriculares. El tercer ventrículo desemboca por medio del acueducto de Silvio en el cuarto ventrículo. En el interior de los ventrículos laterales a nivel de los plexos coroideos se forma el líquido cefalorraquídeo” (13).

Diencéfalo: Conformado por el tálamo y el hipotálamo.

El tálamo: Núcleo de sustancia gris localizado en la zona medial del cerebro a ambos lados del tercer ventrículo.

Hipotálamo: Está situado debajo del tálamo en la línea media de la base del cerebro encargado de las funciones viscerales: homeostasis, ciclo de sueño vigilia, control endocrino. También, está implicado en la elaboración de las emociones. Actúa como enlace entre el sistema nervioso y el sistema endocrino (15) involucrado en los procesos mentales relacionados con la memoria y el aprendizaje (memoria a corto y largo plazo) (14). Consiste en dos "cuernos" que describen una curva que va desde el área del hipotálamo a la amígdala. La información está recogida por el formix que la lleva a los cuerpos mamilares. Desde aquí va al núcleo anterior del tálamo, que envía la información hasta la corteza cerebral. Está formado por varias estructuras cerebrales que se activan ante estímulos emocionales (17).

Figura 5. Imagen de RM corte sagital identifica hipotálamo, tálamo, y amígdala cuerpos callosos, materia gris, materia blanca.



Fuente: Tomada de encéfalo por RM - resonancia magnética Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Tronco del Encéfalo

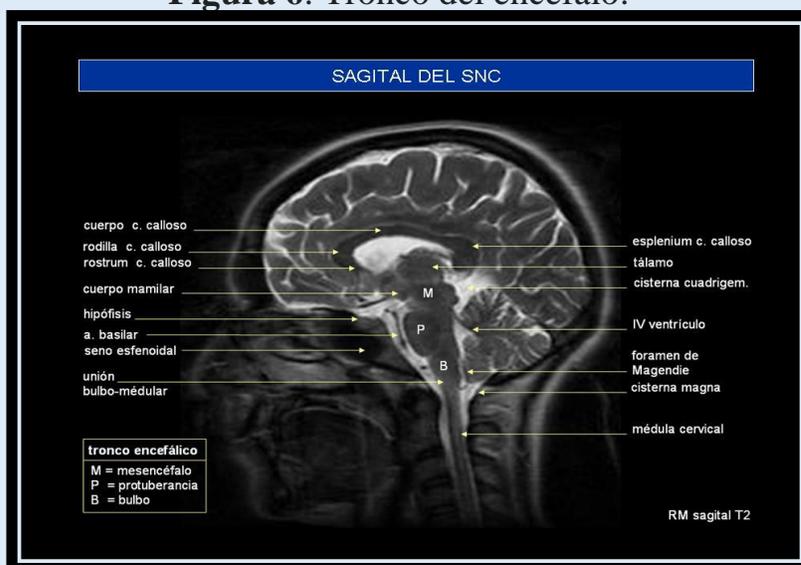
El tronco del encéfalo está dividido anatómicamente en:

Mesencéfalo o cerebro medio: En él se pueden encontrar los núcleos de los pares craneales III Y IV, los núcleos cuadrigéminos el núcleo rojo y la sustancia negra (13,16).

Protuberancia o puente: Situada entre el bulbo raquídeo y el mesencéfalo localizado en frente del cerebelo. Formada por fibras nerviosas blancas transversales y longitudinales entrelazadas, que conectan el bulbo raquídeo con los hemisferios y por medio de los pedúnculos cerebelosos medios, el tronco del encéfalo con el cerebelo. En él se localizan los núcleos de los pares craneanos V motor, VI, VII, VIII (13,16).

Bulbo raquídeo: Se encuentra situado entre la medula espinal y la protuberancia. Constituye una extensión de la medula espinal. En él se pueden localizar los núcleos de los pares craneales IX, X, XII, XII. Los impulsos entre la medula espinal y el cerebro se conducen a través del bulbo raquídeo por vías principales de fibras nerviosas, tanto ascendentes como descendentes. También, se localizan los centros de control de funciones cardíacas, vasoconstrictoras y respiratorias, así como otras actividades reflejas como el vómito. Las lesiones de esta estructura ocasionan la muerte inmediata (13).

Figura 6. Tronco del encéfalo.

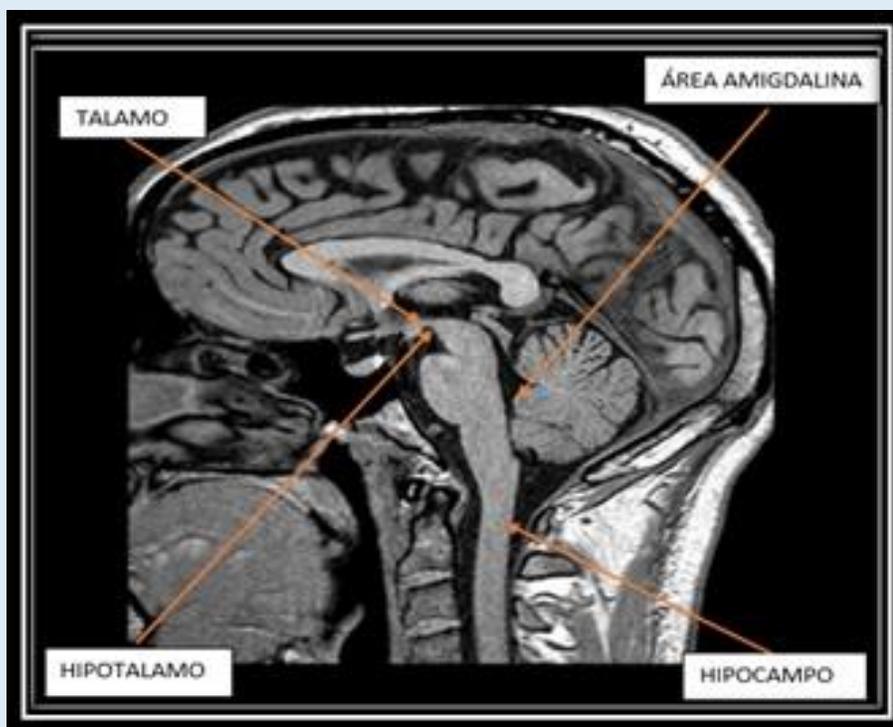


Fuente: Tomada de anatomía de encéfalo por RM - resonancia magnética Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

El Sistema límbico

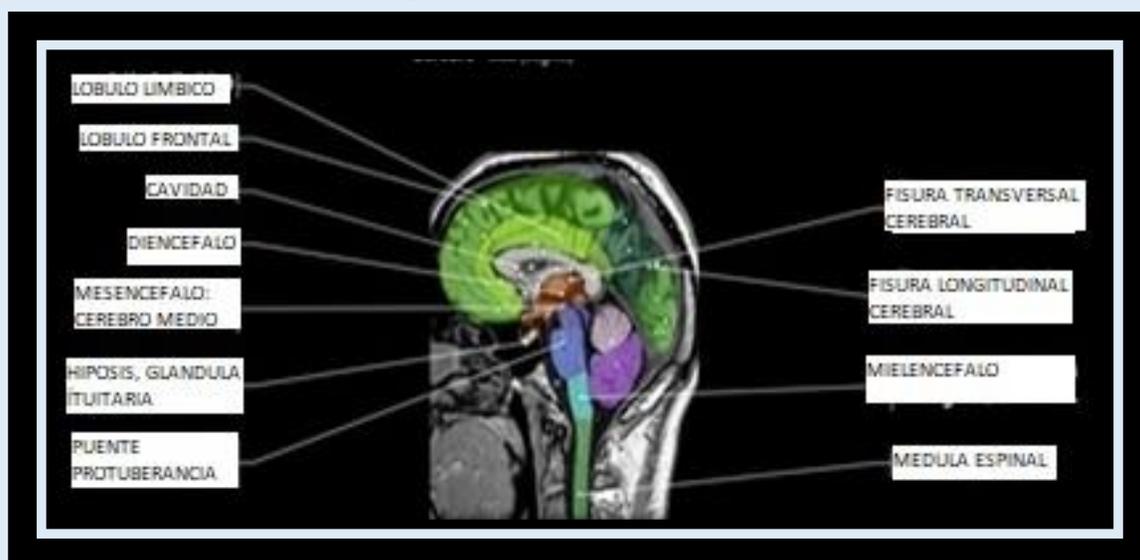
Conformado por tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala, cuerpos callosos, septum y mesencéfalo. Constituye la unidad funcional del encéfalo. Mantiene interacciones bioquímicas y funcionales con la corteza cerebral, principalmente la corteza cerebral prefrontal, por lo que se considera el centro regulador de las emociones, la memoria, la atención y el aprendizaje. Se relaciona con la vida afectiva, personalidad y conducta de los seres humanos. La amígdala se relaciona con el comportamiento agresivo, el hipocampo con la memoria, el septum pelucidum con el placer. El giro cingulado y la comisura anterior, cumplen la función de comunicación entre las diferentes partes y, los cuerpos mamilares, se relacionan con la memoria (13,16).

Figura 7. Sistema límbico.



Fuente: Tomada de Anatomía, imágenes médicas y *e-learning* para profesionales de la salud – IMAIOS.

Figura 8. Lóbulo límbico.



Fuente: Tomada de Anatomía, imágenes médicas y *e-learning* para profesionales de la salud – IMAIOS.

Principales hallazgos anatómicos encontrados en el TAB según la estructura afectada

En el encéfalo: Se encontró un volumen cerebral total (TBV) más pequeño y adelgazamiento cortical generalizado (18) (19) (5) (20).

En el lóbulo frontal: Se considera “el lóbulo de mayor importancia funcional en la especie humana, ocupando una tercera parte del total del cerebro, mientras que en otras especies su extensión es inferior (17% en chimpancés, 7% en perros)”. Se divide en dos grandes territorios: corteza motora (primaria, premotora, área de Broca) y corteza prefrontal (21). Los principales hallazgos se centraron en la corteza prefrontal del lóbulo frontal.

En la corteza prefrontal: Entre los hallazgos más predominantes, se encontraron alteraciones del volumen del grosor cortical, volumen reducido de la materia gris (GMV) (8) (19) (5) (10) (20) (12) (6) (22) (23) (24) (25) (26). Dentro de la corteza prefrontal pueden diferenciarse tres áreas o circuitos: dorso lateral, cíngulo anterior y orbital (21). “Lopez-Larson y cols. dividieron la corteza prefrontal en cinco subregiones (superior, media, inferior, orbitaria y cíngulada)” (10). En la corteza prefrontal dorso lateral izquierda (DLPFC), se encontró disminución de la materia gris (GM) (19,25), aumento del índice del

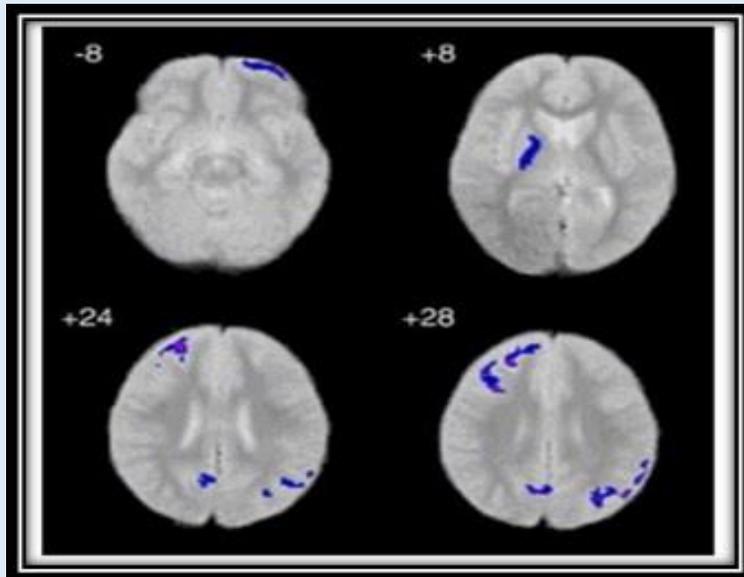
surco local (I-SI) en la corteza prefrontal dorso lateral (DLPFC) derecha y reducción de la grificación prefrontal (27). En la corteza prefrontal ventrolateral derecha disminución de la materia gris (GM) (25). En la región orbitofrontal disminución de la materia gris (GM) (19,24,28).

“La mayor duración de la enfermedad afectiva se asoció con menores volúmenes de materia gris prefrontal inferior izquierdo. Los pacientes con trastorno bipolar pueden mostrar una mayor pérdida de materia gris a medida que envejecen, como consecuencia de episodios afectivos recurrentes” (10). Los estudios evidenciaron mayor alteración a nivel de la corteza prefrontal subgenual (SGPFC), disminución de la materia gris (GM) (12), volumen izquierdo más pequeño (10), disminución del número de células gliales (10), predominando los cambios de la corteza prefrontal subgenual (SGPFC) en la porción del cíngulo. Así mismo, alteraciones del volumen cerebral regional pre frontal (23), disminución de la materia gris de la corteza cíngulo anterior izquierda (7,22,24,25,29). Grosor cortical cerebral reducido en el cíngulo anterior (16,19). Aunque este estudio se centró en las alteraciones anatómicas, también se encontró un aumento de las concentraciones de mioinositol en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda, luego de seis semanas de tratamiento con litio (30).

Otras áreas de la región frontal involucradas en el TAB

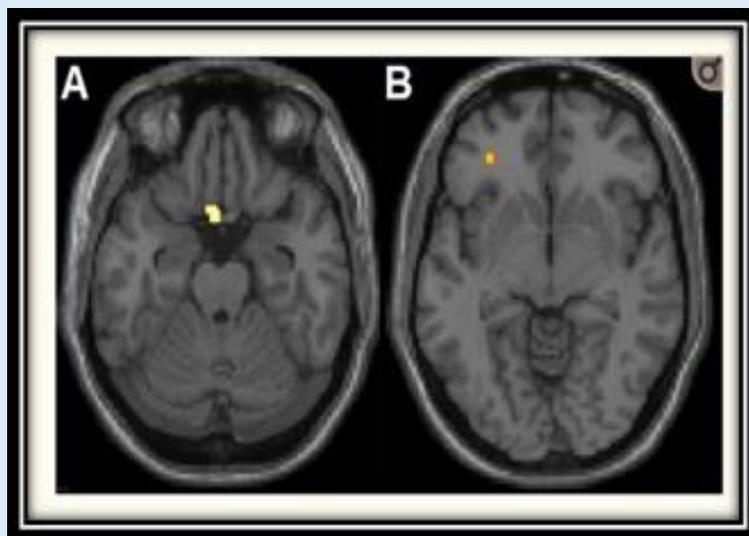
En el polo frontal (FPO): Se evidenció disminución del grosor cortical cerebral total (TC) en el polo frontal izquierdo (19). **La región frontal media** evidenció disminución del grosor cortical cerebral total (TC) en la región frontal medio rostral izquierda (8,19). **La circunvolución frontal media (surco medio)** mostró aumento del surco (16) y disminución de la materia gris (29). **La circunvolución frontal superior** mostró disminución de la materia gris (10).

Figura 9. Imagen de RM voxel. En ella se muestra el déficit (azul) de sustancia gris en el hemisferio derecho, específicamente, en el área de lóbulo prefrontal. La figura se encuentra a la inversa. El lado izquierdo de la imagen representa el hemisferio derecho del cerebro.



Fuente: Tomada de portaciones de la Resonancia Magnética en el TDAH.

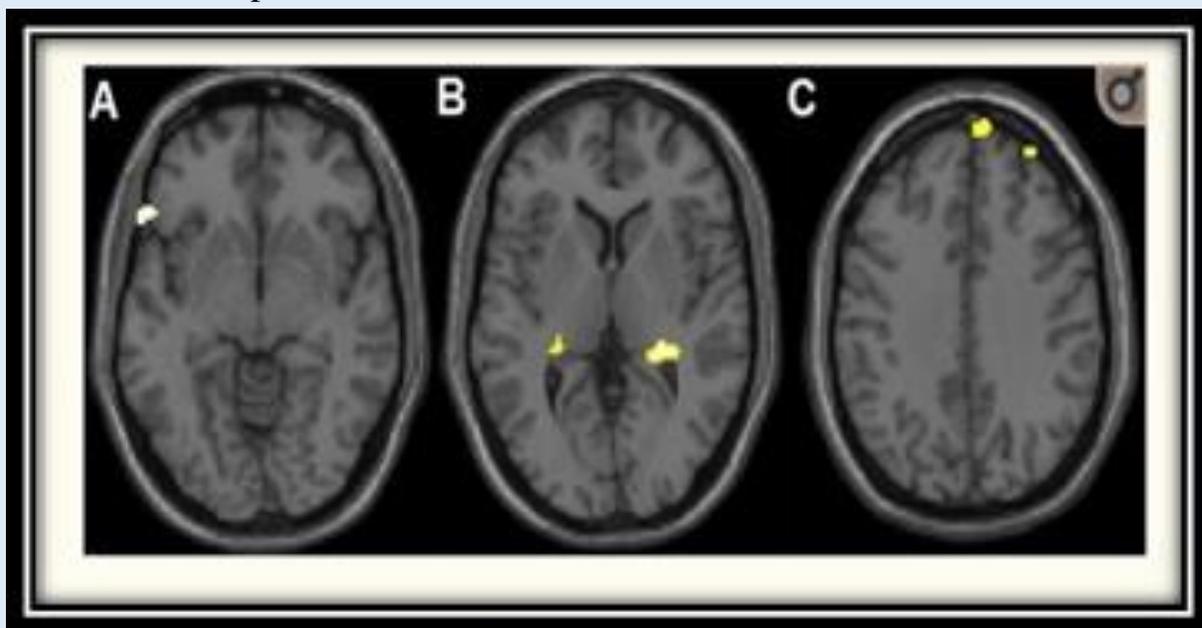
Figura 10. Diferencias de volumen gris entre adolescentes con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, con antecedentes de intentos de suicidio, en comparación con los intentos sin suicidio.



Fuente: Tomada de *Gray and white matter differences in adolescents and young adults with prior suicide attempts across bipolar and major depressive disorders.*

Las imágenes de resonancia magnética axial oblicua T1, muestran las regiones de la corteza prefrontal izquierda, donde el volumen de materia gris difiere significativamente entre los que intentan y los que no lo intentan ($p < 0,005$ sin corregir y extensión espacial de 20 vóxeles contiguos), incluida A) la región impulsada por la parte inferior volumen de materia gris en los intentos de suicidio en comparación con los intentos de no suicidio en y dentro de cada trastorno y B) la región impulsada por un mayor volumen gris en los intentos con trastornos depresivos mayor en comparación con cada uno de los otros 3 subgrupos (intentos de no suicidio con trastorno depresivo mayor, intentos de suicidio con trastorno bipolar, intentos de no suicidio con trastorno bipolar). El lado derecho de las imágenes es el lado derecho del cerebro.

Figura 11. Diferencias del volumen de la materia gris adicionales entre adolescentes y adultos con trastorno bipolar con antecedentes de intento de suicidio, en comparación con intentos sin suicidio.

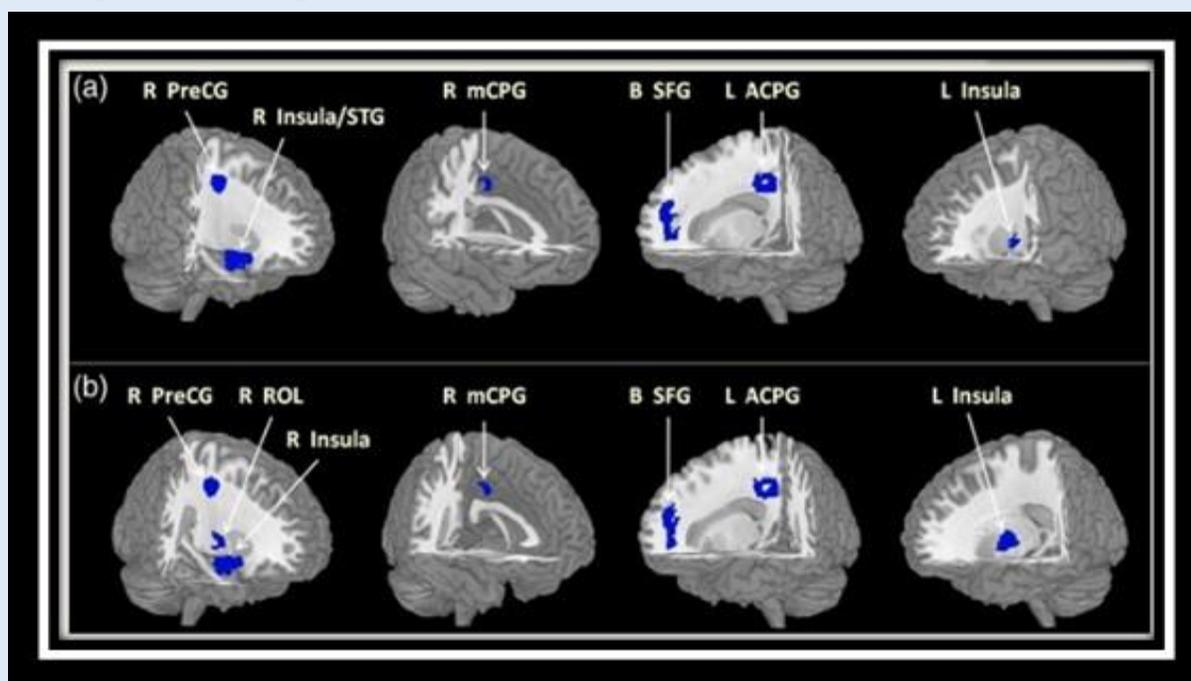


Fuente: Tomada de *Gray and white matter differences in adolescents and young adults with prior suicide attempts across bipolar and major depressive disorders.*

Las imágenes de resonancia magnética axial T1 oblicua axial muestran regiones adicionales donde el volumen de materia gris fue significativamente menor en los que intentaron, que en los que no intentaron. Solo dentro del

grupo de trastorno bipolar incluyendo A) corteza prefrontal lateral ventral izquierda, B) hipocampo bilateral y C) dorso medial derecho y corteza prefrontal dorsolateral ($p < 0,005$ extensión no corregida y espacial de 20 voxeles contiguos). El lado derecho de las imágenes oblicuas axiales es el lado derecho del cerebro.

Figura 12. Las imágenes reflejan áreas cerebrales de la sustancia gris más pequeñas: R (ala derecha), B (bilateral), L (izquierda), ACPG (corteza cingulada / paracingulada anterior); GMV (volumen de materia gris), MCGP (circunvolución medial de las encías paracinguladas); preCG (giro precentral) ROL (opérculo roladico), SGP (giro frontal superior), (a) áreas de la sustancia gris GMV cerebrales más pequeñas (azules), en pacientes con TAB en estado psicótico en comparación con pacientes sanos (b) áreas de materia gris GMV cerebrales más pequeñas (azules) en pacientes con TAB psicótico tipo I en comparación con pacientes sanos.



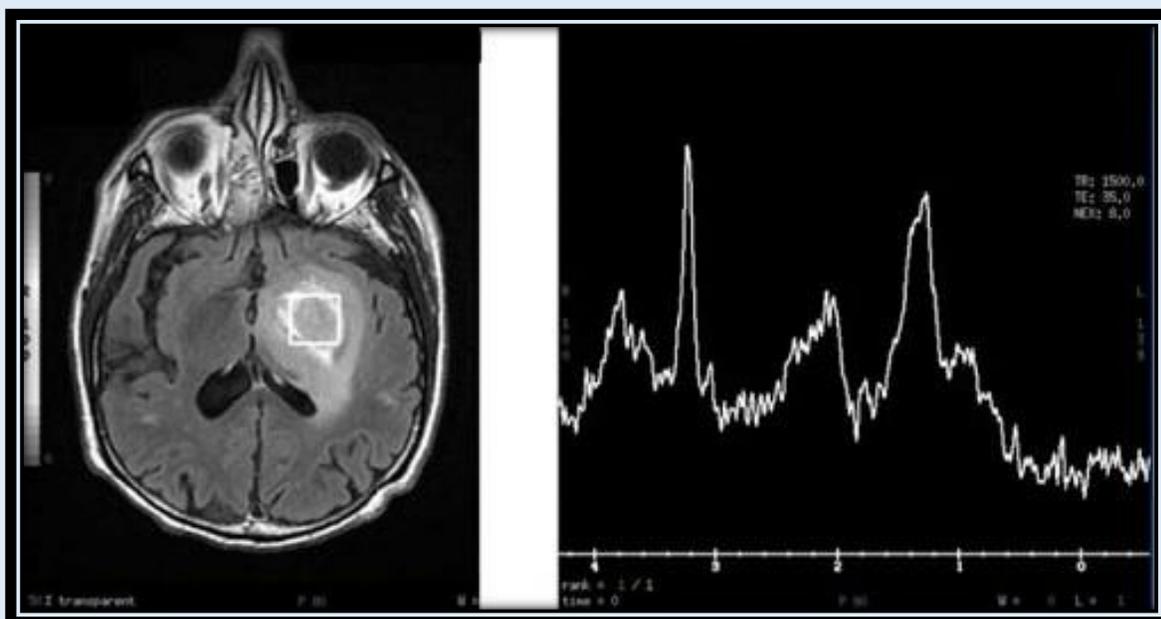
Fuente: Tomada de *Gray matter bases of psychotic features in adult bipolar disorder: A systematic review and voxel-based meta-analysis of neuroimaging studies*.

En el sistema límbico: Se entraron los principales hallazgos a nivel de los circuitos límbico-tálamo-corticales y límbico-estriado-pálido-talámicos,

estructuras que han sido implicadas en la fisiopatología de los trastornos del ánimo (23).

En el tálamo: Se encontró: alteraciones volumétricas (10,23,31,32), disminución de la materia gris MG (10,29,32,33), un aumento de las concentraciones de mioinositol en el tálamo, luego de seis semanas de tratamiento con litio (30).

Figura 13. Estudio de RM por espectroscopia técnica de univoxel con muestra centrada en el tálamo se observa un aumento en el pico de mioinositol con el resto de metabolitos.



Fuente: Tomada de Espectroscopia. Aplicaciones en RM cerebral.

En el hipocampo: Los principales hallazgos encontrados son: volumen reducido de la materia gris (6,7,10,22,24,26,34,35) y alteraciones volumétricas (23,32).

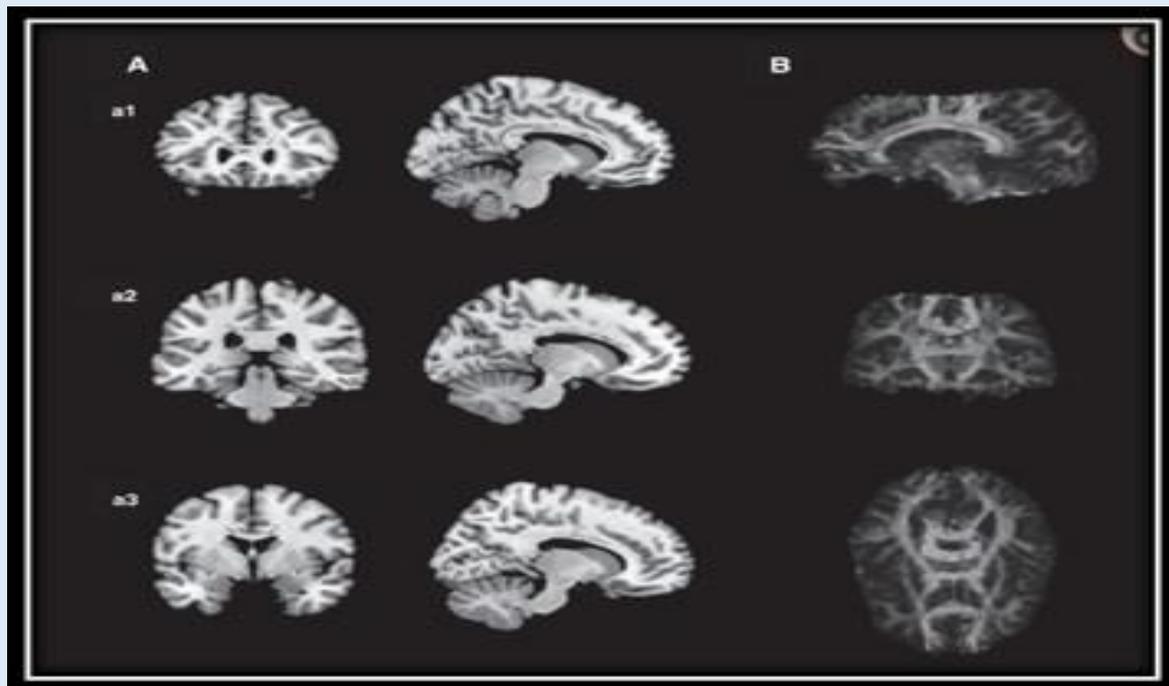
En la amígdala cerebral: Los hallazgos anatómicos encontrados más significativo fueron: grosor cortical total reducido (TC) (19), volúmenes más pequeños (5,10), volumen más pequeño de predominio amígdala izquierda (10), disminución de la materia gris MG (12,22,24).

En el Cuerpo Calloso (CC): Las anomalías CC pueden conducir a una comunicación interhemisférica alterada, lo que podría ser relevante para la

fisiopatología de las alteraciones cognitivas presentes en pacientes con TAB (1). Se encontraron los siguientes hallazgos: reducción de la materia gris (1), reducciones volumétricas (1,3,36). También, es posible que el volumen reducido de CC sea secundario a anomalías de las células gliales (1).

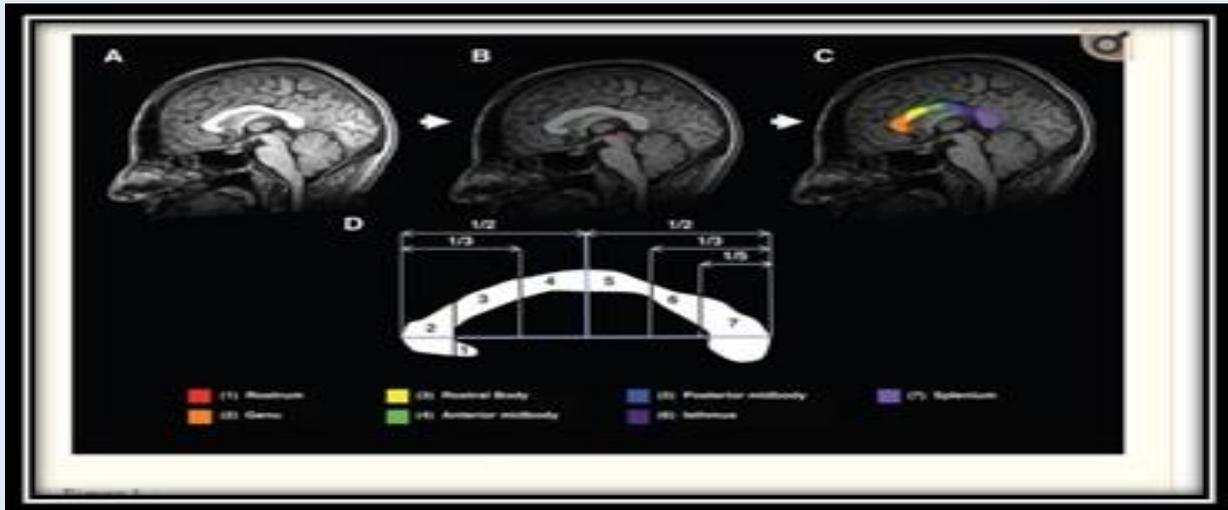
En cuerpo estriado: Se encontró disminución de la materia gris (22) anomalías morfológicas (10,25).

Figura 14. Se evidencia una disminución de la anisotropía fraccionada (FA) de pacientes con TAB en relación con los controles sanos a nivel del genu del cuerpo caloso (a1), en la parte posterior de cuerpo caloso (a2) y la parte anterior del cuerpo caloso (a3). En el panel B se evidencia los tractos de materia blanca más probables que pasan a través de los grupos voxel.



Fuente: Tomado de *Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: Diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics*

Figura 15. (A) Corte media sagital, (B) localización automática de la comisura anterior (verde) y de la comisura posterior (roja); (C) delineación automática del cuerpo calloso basada en un modelo multiatlas, (D) segmentación automática del cuerpo calloso basada en método geométrico.



Fuente: Tomada de *Corpus callosum area in patients with bipolar disorder with and without psychotic features: An international multicentre study*

En el cerebelo: Se encontró disminución del tamaño cerebeloso (10,11), alteración del volumen sanguíneo cerebeloso (11), disminución de la materia gris GM a nivel cerebeloso posterior (37,38) a nivel del vermis (10,32,37) a nivel cerebelos derecho (25).

A nivel de los ganglios basales: En el núcleo caudado y el putamen se encontraron alteraciones volumétricas (10,23,32).

En los ventrículos: El principal hallazgo agrandamiento de los ventrículos (5,10,20,32) de predominio ventrículo lateral derecho.

Estructuras afectadas y hallazgos anatómicos encontrados en RM del cerebro en pacientes con TAB

A continuación, en la tabla 1 se presentan los hallazgos anatómicos según la estructura afectada:

Tabla 1. Representativa de los hallazgos anatómicos según la estructura afectada.

Estructuras afectadas en TAB	Principales hallazgos relevantes en el TAB en resonancia magnética
1.Cerebro	Volumen cerebral total (TBV) más pequeño (5,19,20,39)
2.Lóbulo frontal	
Corteza prefrontal	Volumen reducido de la materia gris (GM). (4,5,29,40,6,8,10,19,20,22–24) Disminución de la materia blanca región prefrontal. (24,34) Disminución de la densidad glial. (10)
3.Áreas afectadas de la corteza prefrontal	
Corteza prefrontal dosolateral (DLPFC)	Disminución de la materia gris gm corteza dorsalteral izq. (19,25) Aumento del índice del surco local (I-SI) (DLPFC) derecha y reducción de la grificación prefrontal. (27)
Corteza prefrontal ventrolateral derecha	Disminución de la materia gris GM (25)
Región orbitofrontal	Disminución de la materia gris GM (19,24,28)
Cingulado	Disminución de la materia gris (7,25) Alteración del volumen cerebral regional (23) Disminución de la materia gris corteza cingulada anterior izquierda (12,24,25,29,34) Grosor cortical cerebral reducido cingulado anterior (19,24)
Corteza prefrontal subgual (SGPFC)	Disminución de la materia gris (12) Volumen izquierdo más pequeño (10) Disminución del número de células gliales (10)
4.Otras áreas de la región frontal involucradas en el TAB	
Polo frontal (FPO)	Disminución del grosor cortical cerebral total (tc) en el polo frontal izquierdo (19)
Región frontal media	Disminución del grosor cortical cerebral total (TC) en la región frontal medio rostral izquierda (8,19)
5. Circunvoluciones (surcos)	
Circunvolución frontal media (surco medio)	Aumento del surco (27) Disminución de la materia gris (29)
Circunvolución frontal superior	Disminución de la materia gris (29)
6. Estructuras del sistema límbico involucradas en el TAB	
Tálamo	Alteraciones volumétricas (4,23,31,32) Disminución de la materia gris (10,29,32,33) Aumento de las concentraciones de mioinositol(30)
Hipocampo	Volumen reducido de la materia gris (6,7,10,22,24,26,34,35) Alteraciones volumétricas (23,32) Anomalías de las estructuras subcorticales (28) Disminución de la intensidad interneuronal (10,22)
Amígdala	Grosor cortical total reducido (tc) (19)

	Volúmenes más pequeños (5,10)
	Volumen más pequeño de predominio amígdala izquierda (10)
	Disminución de la materia gris GM (12,22,24)
Cuerpo calloso	Reducciones volumétricas (1,3,36)
	Reducción de la materia gris (1)
Cuerpo estriado	Disminución de la materia gris (22)
	Anormalidades morfológicas (10,40)
Cerebelo	Disminución del tamaño cerebeloso (10,11)
	Alteración del volumen sanguíneo (11)
	Disminución de la materia gris a nivel cerebeloso posterior (37,38), a nivel del vermis (10,37,40)
	a nivel cerebeloso derecho (25)
Núcleo caudado y putamen	Alteraciones volumétricas (4,23,32,36)
Ventrículos	Agrandamiento de ventrículo derecho (5,10,20,32)
	Disminución de la materia gris (22)

Fuente: Elaboración propia

Conclusiones

Se determinó la gravedad del trastorno afectivo bipolar TAB y la apremiante necesidad de determinar hallazgos específicos uniformes, que puedan contribuir a una aproximación diagnóstica temprana.

La neurofisiología del TAB a un no es clara, debido a que los diferentes hallazgos se pueden interpretar de manera contradictoria, ya que los estudios se presentan de manera heterogénea y en diferentes fases y etapas de la enfermedad.

Los cambios anatómicos se relacionan con la edad, el tratamiento la evolución y el estadio de la enfermedad temprano vs tardío como lo respaldan varios estudios.

Se presentan de manera constantes los hallazgos de la materia gris o corteza cerebral, con tendencia a la disminución del volumen, grosor cortical (TC). Lo que explica que se pueda causar una disfunción de la conectividad, en la función glial.

Una parte importante de los estudios apoyó la teoría de neuro progresión disminución alteraciones de la materia gris WM más significativa en etapas tardías de la enfermedad.

Las alteraciones morfológicas que se presentan en el TAB pueden desencadenar el aceleramiento del proceso de envejecimiento.

No existe un mecanismo neurofisiológico único claro, persistente que explique las bases morfológicas alteradas en el TAB, se determina al cerebro como una unidad funcional integral que contribuye a las diferentes funciones y comportamiento del individuo.

El TAB se considera una de las enfermedades con los índices más altos de tasas de suicidio.

Los diferentes hallazgos anatómicos generan controversia, debido a la falta de heterogeneidad en los estudios.

De forma general, se puede concluir, que el hallazgo principal está relacionado con una disminución de volumen de la materia gris, predominantemente en la corteza prefrontal, área de cíngulo anterior, y alteraciones de las estructuras límbicas, principalmente en la amígdala. Considerándose estos hallazgos como posibles marcadores relevantes para orientar hacia el diagnóstico.

Los diferentes estudios de imagen que han evolucionado a través de la historia juegan un papel importante en los trastornos neuropsiquiátrico, siendo los más utilizados en TAB resonancia magnética convencional o estructural RMI, la resonancia magnética funcional (fMRI), morfometría basada en el voxel (VBM).

En las investigaciones futuras se deberían realizar estudios homogéneos con muestras significativas de pacientes con TAB en la misma etapa de la enfermedad, en comparación con controles sanos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Las autoras declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Las autoras declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Las autoras declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Las autoras manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Duarte JA, Massuda R, Goi PD, Vianna-Sulzbach M, Colombo R, Kapczinski F, et al. White matter volume is decreased in bipolar disorder at early and late stages. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018 Oct 1;40(4):277–84.
2. Schwarz E, Doan NT, Pergola G, Westlye LT, Kaufmann T, Wolfers T, et al. Reproducible grey matter patterns index a multivariate, global alteration of brain structure in schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2019 Dec 1;9(1).
3. Yang C, Li L, Hu X, Luo Q, Kuang W, Lui S, et al. Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: Diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;44(1):32–44.
4. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. Vol. 14, *Bipolar Disorders.* 2012. p. 313–25.
5. Cousins DA, Grunze H. Interpreting magnetic resonance imaging findings in bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther [Internet].* 2012 Mar [cited 2020 Jul 8];18(3):201–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449107>
6. Fan S, Lippard ETC, Sankar A, Wallace A, Johnston JAY, Wang F, et al. Gray and white matter differences in adolescents and young adults with prior suicide attempts across bipolar and major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2019 Feb 15;245:1089–97.
7. Chen L, Wang Y, Niu C, Zhong S, Hu H, Chen P, et al. Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns

- in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 8];20:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069426>
8. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr 1;23(4):932–42.
 9. Radiología Básica Rx - TC - RM - Ecografía - Camargo, Ulloa, Calvo & Lozano | booksmedicos [Internet]. [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://bit.ly/3ghUKms>
 10. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. Vol. 10, *Molecular Psychiatry*. 2005. p. 105–16.
 11. Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry* [Internet]. 2000 Sep 15 [cited 2020 Jul 8];48(6):505–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018223>
 12. Chen L, Wang Y, Niu C, Zhong S, Hu H, Chen P, et al. Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 9];20:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069426>
 13. anatomía de encefalo por rm - RESONANCIA MAGNÉTICA Htal. de Niños Ricardo Gutierrez [Internet]. [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://sites.google.com/site/aalejandragalvez/anatomia-de-encefalo/anatomia-de-encefalo-por-rm>
 14. El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos | Editorial CEPE [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.editorialcepe.es/titulo/el-cerebro-y-la-conducta-neuroanatomia-para-psicologos/>
 15. Manual CTO Medicina y Cirugía 10ª Edición [Internet]. [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.grupocto.co/curso/manual-cto-medicina-y-cirugia-10a-edicion/>
 16. Anatomía y fisiología del sistema nervioso central [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.iqb.es/neurologia/a002.htm>

17. Monografía Curso de Capacitación Docente en Neurociencias SISTEMA LÍMBICO [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: www.asociacioneducar.com
18. Woodward ND, Heckers S. Brain Structure in Neuropsychologically Defined Subgroups of Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Jul 9];41(6):1349–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904725>
19. Niu M, Wang Y, Jia Y, Wang J, Zhong S, Lin J, et al. Common and Specific Abnormalities in Cortical Thickness in Patients with Major Depressive and Bipolar Disorders. *EBioMedicine* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Jul 8];16:162–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109831>
20. Monkul ES, Ozerdem A. [Structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* [Internet]. 2003 [cited 2020 Jul 9];14(3):225–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14569473>
21. Lóbulo frontal: áreas, funciones y patologías asociadas [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://blog.cognifit.com/es/lobulo-frontal/>
22. [Neuroimaging_in_bipolar_disorder.pdf](#).
23. El complejo amigdalino humano y su implicación en los trastornos psiquiátricos [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000100007
24. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: Toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. Vol. 171, *American Journal of Psychiatry*. 2014. p. 829–43.
25. Singh MK, Chang KD, Chen MC, Kelley RG, Garrett A, Mitsunaga MM, et al. Volumetric reductions in the subgenual anterior cingulate cortex in adolescents with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2012 Sep;14(6):585–96.
26. Wang X, Tian F, Wang S, Cheng B, Qiu L, He M, et al. Gray matter bases of psychotic features in adult bipolar disorder: A systematic review and voxel-based meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(12):4707–23.

27. Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, McDonald C, Emsell L, Cannon DM, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. *Bipolar Disord*. 2018 Dec 1;20(8):721–32.
28. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Jul 8];10(1):1–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199239>
29. Maggioni E, Crespo-Facorro B, Nenadic I, Benedetti F, Gaser C, Sauer H, et al. Common and distinct structural features of schizophrenia and bipolar disorder: The European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory (ENPACT) study. *PLoS One*. 2017 Nov 1;12(11).
30. بیهشتی شهید دانشگاه دکتری رساله. No Title. چرسولی
31. Rive MM, Ruhe HG, Veltman DJ, Schene AH. The diagnosis of unipolar versus bipolar disorders using neuroimaging. *Tijdschr Psychiatr*. 2018 Jul 1;60(7):471–80.
32. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Jul 8];7(5):393–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16176432>
33. Anticevic A, Cole MW, Repovs G, Murray JD, Brumbaugh MS, Winkler AM, et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in Schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex*. 2014 Dec 1;24(12):3116–30.
34. Bruno SD. Neuroimaging of bipolar disorder: Emphasis on novel MRI techniques. *Epilepsia*. 2005;46(SUPPL. 4):14–8.
35. Estudio genético de asociación de polimorfismos de riesgo en dos patologías psiquiátricas: esquizofrenia y trastorno bipolar - Dialnet [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=98942>
36. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Jul 8];28(2):443–67. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826742>
37. Kim D, Cho HB, Dager SR, Yurgelun-Todd DA, Yoon S, Lee JH, et al. Posterior cerebellar vermal deficits in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):499–506.
 38. Mills NP, DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug [cited 2020 Jul 12];162(8):1530–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055777/>
 39. Shahab S, Mulsant BH, Levesque ML, Calarco N, Nazeri A, Wheeler AL, et al. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Apr 1;44(5):898–906.
 40. Terry J, Lopez-Larson M, Frazier JA. Magnetic resonance imaging studies in early onset bipolar disorder: an updated review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Jul 8];18(2):421–39, ix–x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264271>