

La Relación entre el Volumen de la Corteza Orbitofrontal y la Conectividad de los Fascículos Uncinados: Un Estudio Combinatorio de Morfometría Basada en Voxels e Imágenes por Tensores de Difusión (Resonancia Magnética)

Rodrigo Jaldo

Laboratorio de Neuroimágenes, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Julián Marino

Laboratorio de Neuroimágenes, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.
Grupo de Neurociencia Cognitiva, Universidad de Granada. Granada, España.

Fernando Luna

Laboratorio de Neuroimágenes, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.
Secretaría de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Gustavo Foa Torres

Fundación Oulton, Córdoba y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Rodrigo Jaldo. Puerto de Palos 1173, Barrio Residencial América, CP: 5012, Córdoba, Argentina. Correo electrónico: rodrigo.jaldo@gmail.com

Agradecimientos: Fundación Oulton, Córdoba, Argentina.

Resumen

La corteza orbitofrontal (COF) es una extensa porción de sustancia gris, y existen diversos criterios para trazar sus límites. El fascículo uncinado (FU) es un tracto de sustancia blanca que une la COF con el lóbulo temporal. En este estudio se exploran las subdivisiones de la COF y las relaciones volumétricas de las mismas con los valores de conectividad del FU. Participaron 32 mujeres sanas de Argentina, de edades entre 18 y 36 años. Se realizaron secuencias de resonancia magnética y se utilizaron técnicas de Morfometría Basada en Voxels e Imágenes por Tensores de Difusión. Se calculó el volumen (en mililitros) de cada parte de la COF, y la conectividad de las porciones dorsal y ventral del FU mediante anisotropía

fraccional (AF). Se realizó un análisis de correlaciones que indicó una relación negativa entre el gradiente de conectividad del FU ventral izquierdo con el volumen de la COF en general y con una tendencia significativa hacia la región lateral posterior en el hemisferio izquierdo. También se observó una asociación positiva del volumen de la COF izquierda anterior y la COF derecha medial posterior con el FU dorsal derecho. Finalmente, se discuten los criterios de división de la COF, las relaciones de cada parte de la COF con las del FU y su posible impacto en modelos de ansiedad y depresión.

Palabras claves: corteza orbitofrontal; fascículo uncinado; Morfometría Basada en Voxels; Imágenes por Tensores de Difusión; regulación emocional.

The Relationship between the Volume of the Orbitofrontal Cortex and the Connectivity of the Uncinate Fascicles: A Combinatorial Study of Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Images (Magnetic Resonance)

Summary

The orbitofrontal cortex (OFC) is a large portion of gray matter, and there are several criteria to chart their limits. The uncinata fascicle (UF) is a white matter tract connecting the OFC with temporal lobe. In this study are explored the subdivisions of the OFC and their correlations with the UF connectivity values. Participated 32 healthy women from Argentina, aged between 18 and 36 years. MRI sequences, Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Images techniques were used. The volume (in milliliters) of each of the OFC and connectivity of the dorsal and ventral portions of the UF by fractional anisotropy (FA) was calculated. Correlation analysis

indicated a negative relationship between the left ventral UF connectivity gradient with the volume of OFC in general and with a significant trend towards the lateral posterior region in the left hemisphere. A positive association between the volume of left anterior and right medial posterior OFC with the right dorsal UF was also observed. Finally, are discussed the OFC division's criteria, the relationships of each part of the OFC with the UF and their possible impact on models of anxiety and depression.

Key words: orbitofrontal cortex; uncinata fascicle; Voxel-Based Morphometry; Diffusion Tensor Images; emotional regulation.

Introducción

La corteza orbitofrontal (COF) es una porción de sustancia gris que se ubica en la cara inferior del lóbulo frontal. Está conformada por el giro recto y el giro orbital (Petrides & Mackey, 2006). El giro recto ocupa la región del borde medial de la superficie orbital hasta el surco olfatorio. Lateral a este se ubica el surco orbital, cuya característica en forma de H delimita tres surcos (orbital medial; orbital transverso y orbital lateral) y cuatro giros (orbital medial; orbital anterior; orbital lateral y orbital posterior). Para simplificar, se suele denominar a estos cuatro giros como giro orbital (Petrides & Mackey). Teniendo en cuenta esta descripción, algunos autores consideran que el surco orbital medial serviría como límite entre las regiones lateral y medial de la COF (Zaldo et al., 2014), mientras otros investigadores prefieren como criterio de división el Surco Olfatorio, que resulta de mayor visibilidad mediante imágenes de resonancia

magnética (Desikan et al., 2006; Destrieux, Fischl, Dale, & Halgren, 2010; Ranta et al., 2009). Una manera de integrar estas dos posturas consiste en dividir a la COF en tres regiones, ubicando la COF medial entre el surco longitudinal y el surco olfatorio, la COF central entre los surcos olfatorio y orbital, y la COF lateral en el espacio restante a partir del surco orbital (Chiavaras & Petrides, 2000; Kahnt, Chang, Park, Heinzle, & Haynes, 2012).

La pregunta sobre cómo subdividir la COF es relevante debido a que se han reportado diferencias entre su porción medial y lateral. Por ejemplo, se ha encontrado que pacientes depresivos presentan una reducción significativa en el volumen de la COF medial (Wagner et al., 2008; Webb, Weber, Mundy, & Killgore, 2014). Al mismo tiempo, además de la clásica distinción entre COF medial y lateral, se observó que existiría algún tipo de procesamiento jerárquico, ya que se encontró, tanto en humanos como en primates, una mayor proyección de fibras desde regiones posteriores hacia porciones anteriores de la COF (Ghashghaei, Hilgetag, & Barbas, 2007; Gottfried & Zald, 2005). Esto se trasladaría a niveles funcionales ya que, en un estudio de meta-análisis sobre resonancia magnética funcional, los estímulos complejos (ej.: pérdidas monetarias) fueron asociados a cambios hemodinámicos cerca del polo frontal, mientras que los estímulos simples (ej.: gustativos o térmicos) fueron vinculados a la región posterior de la COF (Kringelbach & Rolls, 2004). Con respecto a la lateralización cerebral, una investigación encontró mayor correlación de la COF derecha con la inhibición de la conducta y la supresión voluntaria de las emociones (Lévesque et al., 2003). Por otra parte, a la COF izquierda se la vinculó con diferentes

procesos semánticos (Horr, Braun, & Volz, 2014), y de toma de decisiones (Jollant et al., 2010).

La gran variedad de tareas atribuidas a la COF se debería al hecho de que se encuentra vinculada estructuralmente con múltiples regiones de sustancia gris y sus correspondientes fibras de sustancia blanca (Kringelbach & Rolls, 2004; Price, 2006). Entre las últimas, las más representativas de la región son el fascículo cingulado, el fascículo fronto-occipital inferior y la porción anterior del cuerpo calloso (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Sin embargo, se ha propuesto que el principal tracto de la COF es el fascículo uncinado (FU), el cual se comunica con la región anterior del lóbulo temporal (Catani & Thiebaut de Schotten; Croxson et al., 2005). El FU se divide en dos porciones: una dorsal, que arriba a la corteza prefrontal, y otra ventral, que desciende al “pozo filogenético” amigdalino (Damasio, Tranel, Grabowski, Adolphs, & Damasio, 2004; Pessoa & Adolphs, 2010). Para medir el grado de conexión de los fascículos de sustancia blanca se emplean imágenes con información de difusión para después calcular la conectividad a través de la matriz denominada Imágenes por Tensores de Difusión (ITD). Para obtener imágenes con información de difusión se utilizan secuencias especiales de resonancia magnética para medir el gradiente (direccionalidad de los vectores) en la difusión de moléculas de agua a través de los axones, obteniendo una medida de conectividad, la anisotropía fraccional (AF), derivada del cálculo matricial de la ITD (Jones & Leemans, 2011; Le Bihan et al., 2001). En general, se entiende que a mayor AF mejor es la conectividad estructural entre dos o más regiones cerebrales, aunque esto resulta discutible y no se aplica

en todos los contextos (Leemans, 2009). Un ejemplo de lo anterior podría suceder cuando dos fibras perpendiculares se entrecruzan dentro de un voxel, reduciendo erróneamente el valor reportado de AF. No obstante estas limitaciones, una baja AF en el FU ha sido asociada con un menor nivel de sociabilidad, mayor ansiedad, uso de regulación emocional inadecuada, agresividad, patologías como esquizofrenia y psicopatías (Phan et al., 2009; Von Der Heide, Skipper, Klobusicky, & Olson, 2013). En un estudio de fuerte impacto, se encontró que un grupo de niños huérfanos con privación socioeconómica presentaron una reducción significativa de los valores de FU, correlacionados con un comportamiento asimbólico, desorganizado e impulsivo (Eluvathingal et al., 2006).

Una investigación previa de nuestro laboratorio, en la que se utilizó un modelo de mediación simple (Baron & Kenny, 1986; Preacher & Hayes, 2004), detectó un efecto directo del volumen de la amígdala sobre el volumen de la COF derecha (Marino et al., en preparación). También, un hallazgo sorprendente fue a observación de que el tamaño de la COF izquierda estaba correlacionado de manera negativa con la AF del FU ventral izquierdo y de forma positiva con la AF del FU dorsal derecho ($p < .05$). Sin embargo, como la COF ocupa una gran porción del lóbulo frontal, se consideró que la investigación anterior podría profundizarse si se analizaba su extensión en porciones más pequeñas, con la finalidad de reproducir el hallazgo de una forma más específica. Dado que existen diferentes criterios para trazar los límites y subdivisiones de la COF, la hipótesis de este trabajo fue que su delimitación en 6 regiones (lateral, central y medial, con subdivisiones anterior y posterior) arrojaría mayor precisión sobre su compleja

determinación volumétrica. De acuerdo con lo descrito, los objetivos fueron indagar acerca de las correlaciones entre cada porción de la COF y sus regiones vecinas; y profundizar en cómo el volumen de la COF se encuentra asociado al gradiente de conectividad del FU. La relevancia de este trabajo está en la novedosa integración de información procedente de dos clases de sustancias (gris y blanca) para la explicación de su estructura de correlaciones. Se espera que la exploración simultánea de las diferencias antero-posteriores en la COF, la utilización de un criterio de división medial-lateral novedoso y las relaciones de todas ellas con ambas porciones de la AF del FU aporten conocimientos estructurales que luego puedan aumentar la precisión sobre los modelos de regulación emocional que incluyen estos tractos, como por ejemplo la reevaluación y la solución de problemas emocionales (Buhle et al., 2013; Marino, Luna, Leyva, & Acosta, 2015). Esta investigación supone un primer paso para nuevos desarrollos que combinen información de intensidad de sustancia gris y de conectividad de sustancia blanca, que incluyan la amígdala, la COF, el FU y también la corteza dorsolateral prefrontal (cognición fría) (Kalisch, 2009). Estos datos, junto a las propuestas que luego se desarrollarán en futuras líneas de investigación, buscan tener impacto en la mejora de los modelos sobre conductas impulsivas, de ansiedad y depresión.

Método

Participantes

Participaron 32 mujeres estudiantes y egresadas de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, de edades entre 18 y 36 años ($M=24,34$; $DE=5,24$), y de manera

voluntaria. Se realizó una entrevista clínica y evaluación cognitiva previa para detectar antecedentes de patologías psiquiátricas o clínicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Tomografía Computada Córdoba – Fundación Oulton y cada participante dio su consentimiento informado por escrito.

Procedimiento

Se realizó la adquisición de imágenes de cada participante, en una sola sesión individual, en el Instituto de Tomografía Computada Córdoba - Fundación Oulton. Luego de firmar el consentimiento informado, se realizó una entrevista clínica y evaluación cognitiva. Posteriormente se explicó a cada participante las condiciones para la adquisición de imágenes. Cuando los participantes ingresaron al resonador tuvieron cinco minutos de relajación y adaptación. Luego se iniciaron las secuencias de adquisición de imágenes estructurales (sin información de difusión y con información de difusión). Luego, se administró a una batería de pruebas neuropsicológicas de lenguaje, atención, regulación emocional y funciones ejecutivas, que serán reportadas en otros estudios. El procedimiento total tuvo una duración aproximada de 100 minutos por participante.

Adquisición de Imágenes

Las imágenes fueron obtenidas mediante un scanner Philips Achieva (1.5 T) perteneciente al Centro de Tomografía Computada Córdoba - Fundación Oulton. Para las imágenes estructurales se utilizó una matriz de reconstrucción de 232 X 232, con una secuencia T1 volumétrica con los siguientes parámetros: amplitud por 'slice' 1 mm, gap 0 mm; TR/TE 500/50, tamaño de voxels: 1 X 1 X 1. El campo de visión tuvo los siguientes parámetros: FOV RL (mm)

257 FOV AP (mm) 256 FOV FH (mm) 176. En las imágenes obtenidas por información de difusión se utilizó una matriz de reconstrucción de 112 X 132, con secuencias echo-planares ITD 'single-shot' con los siguientes parámetros: amplitud por 'slice' 1.5 mm, gap 0 mm; TR/TE 21386/76, tamaño de voxels: 1.5 X 1.5 X 1.5; cantidad de direcciones de difusión = 64; valor β en unidades $s/mm^2 = 1000$. El campo de visión tuvo los siguientes parámetros: FOV RL (mm) 192 FOV AP (mm) 226 FOV FH (mm) 105.

Post Procesamiento de imágenes

› Imágenes sin información de difusión

El post-procesamiento fue realizado offline utilizando Matlab 7.10.0 y Statistical Parametrical Mapping 8 (SPM8) (Ashburner et al., 2014). Las imágenes adquiridas de secuencia T1 fueron convertidas a formato 'Nifti', y se generó la reconstrucción de los 160 cortes adquiridos en un único volumen. Los espacios nativos cerebrales fueron reorientados, utilizando como espacio cerebral de referencia la imagen canónica avg152T1 creada en el Instituto Neurológico de Montreal (acrónimo MNI en inglés) (Van Hecke et al., 2011). Se utilizó como punto de referencia estructural la corteza cingulada anterior (Marino et al., *en preparación*). Los espacios cerebrales nativos fueron reorientados en sus tres ejes espaciales (X, Y, Z) y rotados hasta mostrar una diferencia menor a 5 cm del punto de referencia del espacio cerebral canónico del MNI (Ashburner et al.).

Posteriormente, se realizó el proceso de normalización y segmentación de tejidos. Se calcularon los mapas de los tres tejidos principales: sustancia gris, sustancia blanca, y líquido cefalorraquídeo. Se descartaron los voxels con tejidos que no eran de interés para el análisis: cráneo,

tejidos blandos y aire. Para la normalización de alta dimensionalidad se utilizó el algoritmo DARTEL creado por John Ashburner para deformar sobre la plantilla el espacio nativo. DARTEL tiene grandes ventajas sobre otras formas de normalización, en especial su modularización no lineal (Ashburner, 2007). Se cargaron 18 iteraciones para el procesamiento de cada imagen, conservadas para conocer los estiramientos y contracciones de la imagen nativa. Para las probabilidades gaussianas a priori por tejido se colocaron las probabilidades a priori de sustancia gris, sustancia blanca, LCR, huesos, tejidos blandos y espacio extra cerebral-aire. Se emplearon Campos de Markov que le indicaron al algoritmo que opere con una probabilidad 'x' de que los 'vecinos más cercanos' pertenezcan a la misma clase de tejidos. Esto fue altamente recomendable para evitar los artificios que crea la adquisición de secuencias T1, en especial en las regiones periféricas del lóbulo temporal (Poldrack, 2006). Se realizó un control de calidad de volúmenes y escalamiento proporcional de las segmentaciones realizadas visualizando en un corte de 1 mm que las imágenes segmentadas correspondieran a cada tejido estructural.

Se controló la homogeneidad de la muestra de segmentaciones cerebrales mediante una matriz de covarianza entre los archivos obtenidos, para analizar qué espacios podrían ser excluidos del análisis por altas diferencias estructurales. No fue necesario descartar ningún participante. Por último, se realizó el proceso de suavización de las imágenes segmentadas de sustancia gris, utilizando un valor de [8 8 8] mm de anchura entera en la altura media del núcleo gaussiano de suavización.

› Imágenes con información de difusión

El post-procesamiento fue realizado offline utilizando Matlab 7.10.0 y ExploreDTI v4.8.3 (Leemans, Jeurissen, Sijbers, & Jones, 2009). Las imágenes adquiridas de secuencias T1 y las imágenes por información de difusión fueron convertidas a formato 'Niifti', y se generó la reconstrucción de todas las imágenes en una única matriz. Se realizó corrección de movimiento por sujeto sobre el espacio cerebral nativo. Sobre la matriz reconstruida se generó una tractografía de cerebro entero, excluyendo fibras de longitud menor a 10 mm y mayores a 500 mm; se estableció un rango de AF entre .2 y 1, y se utilizó un método de interpolación 'linear'.

Análisis por regiones de interés

› Imágenes sin información de difusión

Se utilizó la caja de herramientas XjView (<http://www.alivelearn.net/xjview>) para crear 12 máscaras que incluyeran la división medial, central, lateral y las subdivisiones anterior y posterior de la COF de cada hemisferio (ver Figura 1). En primer lugar se creó una máscara de toda la región a partir de la reunificación de todas las máscaras de la COF que vienen incluidas dentro de la base de datos de XjView. Luego, para realizar la división manual de la COF, se crearon también en XjView 12 máscaras con forma de prismas, que fueron aplicadas a la máscara de toda la región usando la herramienta "Common region". Para diseñar los prismas, se tuvieron en cuenta el Surco Olfatorio, el Surco Orbital Medial y un plano coronal (coordenada de MNI 44). Finalmente, tanto las máscaras como las imágenes "Nifti" post-procesadas fueron ingresadas en la función "get_totals" desarrollada por G. Ridgway (http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vb_m/) en MATLAB 7.10.0 para calcular el

volumen en mililitros de las 12 divisiones de la COF.

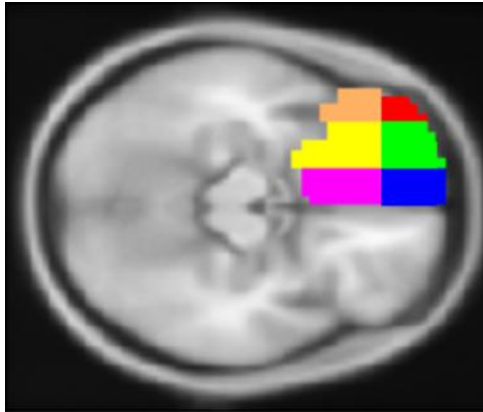


Figura 1. Máscaras utilizadas para analizar el volumen de la COF Izquierda, vista axial. Notas: **Rojo:** COF Lateral Anterior; **Verde:** COF Central Anterior; **Azul:** COF Medial Anterior; **Naranja:** COF Lateral Posterior; **Amarillo:** COF Central Posterior; **Rosa:** COF Medial Posterior.

› Imágenes con información de difusión

Luego de generar la tractografía de cerebro entero, se realizó un análisis de regiones de interés (RDI) con el objetivo de aislar grupos de fibras específicos (fascículos). Se utilizaron RDI con conectores lógicos AND (para incluir fibras en el análisis). Cada análisis de RDI se realizó en los dos hemisferios cerebrales sobre el espacio nativo de cada sujeto. Para ubicar las RDI sobre la matriz reconstruida y segmentar el FU, se utilizó como referencia el atlas de Catani y Thiebaut de Schotten (2008). El FU conecta regiones de la corteza

prefrontal ventral y orbital con zonas mediales del sistema límbico y regiones anteriores del lóbulo temporal. Se utilizaron dos RDI AND coronales para su disección: una en la zona orbito-frontal y una en la zona temporal anterior (ver Figura 2). Posteriormente el FU fue dividido en sus porciones dorsal y ventral (Von Der Heide et al., 2013) Para ello se empleó la herramienta “splitter tool” de ExploreDTI para colocar una RDI SEED axial. De cada porción del FU se extrajo el valor de la AF con su respectiva DS.

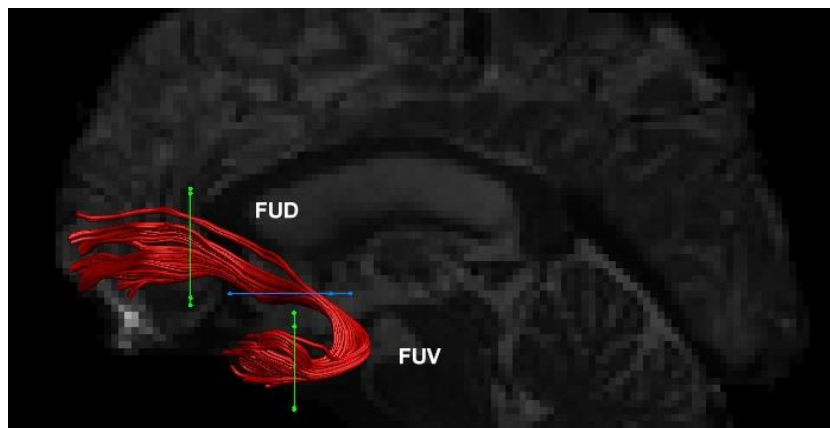


Figura 2. Fascículo Uncinado, vista sagital. Notas: **FUD:** Fascículo Uncinado Dorsal; **FUV:** Fascículo Uncinado Ventral. **En verde,** ROIs AND. **En celeste,** ROI SEED.

Resultados

En primer lugar se calculó la cantidad de sustancia gris general modulada de forma no lineal y normalizada siguiendo el algoritmo DARTEL (ver Tabla 1). Se obtuvo una media de 851,38 ml (de= 45,17, índice

de potencia de la media= 0.95). Después, se calculó el volumen para cada una de las seis partes de la COF izquierda y de las 6 partes de la COF derecha. En la Tabla 2 se muestran las correlaciones entre las diferentes partes de la COF izquierda.

Tabla 1.

Volúmenes de la COF en mililitros

División		Media	(D.E.)
COF LA	Izq.	1,933	(,333)
	Der.	2,795	(,366)
COF CA	Izq.	5,467	(,716)
	Der.	5,966	(,650)
COF MA	Izq.	5,825	(,588)
	Der.	6,485	(,654)
COF LP	Izq.	7,102	(,650)
	Der.	7,422	(,671)
COF CP	Izq.	10,091	(,916)
	Der.	9,070	(,767)
COF MP	Izq.	10,596	(,801)
	Der.	11,152	(,847)

Notas. **LA**: Lateral Anterior; **CA**: Central Anterior; **MA**: Medial Anterior; **LP**: Lateral Posterior; **CP**: Central Posterior; **MP**: Medial Posterior; **DE**: Desviación Estándar.

Tabla 2.

Correlaciones entre las partes de la COF izquierda

	COFLAi	COFCAi	COFMAi	COFLPi	COFCPi	COFMPi
COFLAi	-	,809**	,669**	,808**	,621**	,615**
COFCAi		-	,880**	,730**	,767**	,663**
COFMAi			-	,492**	,572**	,693**
COFLPi				-	,798**	,494**
COFCPi					-	,502**

Nota. ** La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral).

Se observó que la COFCAi tuvo las fuerzas de correlaciones más altas, mientras que la

COFLPi tuvo el menor aporte a la explicación de la varianza total de la matriz.

Las dos fuerzas de correlación más bajas involucraron a la COFLPi. En general, hubo mayores correlaciones entre sí en las partes anteriores y laterales que entre las posteriores y mediales. La fuerza de correlación más elevada se obtuvo entre la parte COFCAi y COFMAi ($r=0,880$) y la más baja entre la COFMAi y la COFLPi

($r=0,492$). Si se observan las potencias de las medias, solo la COFLAi tuvo una dispersión alta, aunque se trata de una media potente (mayor a $.80$ se suele considerar una media potente y representativa de la dispersión). La Tabla 3 muestra las correlaciones entre las diferentes partes de la COF derecha.

Tabla 3.
Correlaciones entre las partes de la COF derecha

	COFLAd	COFCAd	COFMAAd	COFLPd	COFCPd	COFMPd
COFLAd	-	,751**	,720**	,578**	,529**	,566**
COFCAd		-	,854**	,539**	,665**	,493**
COFMAAd			-	,588**	,558**	,612**
COFLPd				-	,766**	,449**
COFCPd					-	,521**

Nota. ** La correlación es significativa al nivel ,01 (bilateral).

Entre las partes de la COF derecha se observó que las fuerzas de las correlaciones son más bajas que en la COF izquierda. Todas las relaciones fueron significativas. Se destacó la relación entre la COFCAd y la COFMAAd. Las relaciones más bajas se hallaron entre la COFLPd y la COFMPd, la COFCAd y la COFMPd. Entre las partes anteriores de la COF derecha hubo mayores fuerzas de correlación que entre las partes posteriores. Esto repitió el patrón de la COF izquierda. También se repitió el patrón de que la COFCAd tuvo la mayor fuerza de correlaciones promedio, aunque no tuvieron el tamaño elevado de su contraparte izquierda.

El volumen de la COF derecha (46,1 ml de sustancia gris) fue mayor que el volumen de la COF izquierda (40,8 ml de sustancia gris). En su totalidad, la COF cubre poco más del 10% de la sustancia gris de todo el cerebro. Una cuestión de interés era comparar el volumen de la misma parte COF con respecto a la de su hemisferio contrario. Para ello se realizaron seis pruebas t de diferencia de medias para muestras relacionadas. Teniendo en cuenta la cantidad de casos, se realizó un procedimiento bootstrapping de 1000 remuestreos (Preacher & Hayes, 2004). Hubo diferencias significativas en las seis partes contrahemisféricas (ver Tabla 4). En cinco de ellas, a favor del hemisferio derecho, mientras que la parte central posterior tuvo mayor volumen en el hemisferio izquierdo.

» *Comparación contrahemisférica del tamaño de las mismas partes de la COF*

Tabla 4.

Comparación contrahemisférica del tamaño entre las mismas partes de la COF

Porciones	DM	(D.E.)	t	gl	Sig. (bilateral)
COFLAi / COFLAd	-,861	(,248)	-19,635	31	,000
COFCAi / COFCAd	-,498	(,468)	-6,020	31	,000
COFMAi / COFMAAd	-,660	(,409)	-9,127	31	,000
COFLPi / COFLPd	-,320	(,494)	-3,667	31	,001
COFCPi / COFCPd	1,020	(,380)	15,153	31	,000
COFMPI / COFMPIAd	-,556	(,730)	-4,309	31	,000

Notas. **DM:** Diferencia de la media

La mayor diferencia se observó entre la parte anterior lateral, a favor del hemisferio derecho, aunque la diferencia en la parte central posterior a favor del izquierdo tuvo un valor t cercano. La diferencia menor se encontró en la parte posterior lateral. Este centramiento de los extremos de las diferencias en la parte lateral estaría relacionado con la anatomía y la conectividad de ambos hemisferios. En el lado derecho, la diferencia se amplifica en la parte anterior lateral y se reduce en forma notable en la parte lateral posterior. La parte medial posterior también tuvo una diferencia menor a favor del hemisferio

derecho, y la parte central posterior tuvo una significativa diferencia de tamaño a favor del hemisferio izquierdo. Esa misma parte, la central, en la zona anterior, fue mayor en el hemisferio derecho con una diferencia clara pero moderada.

» *Anisotropía Fraccional del FU: Aspectos descriptivos*

Se calculó la AF del FU de acuerdo a su división en las partes dorsal (FUD) y ventral (FUV) y por división hemisférica (FUDi, FUVi, FUDd y FUVd; ver Tabla 5). En la Figura 3 se muestra la fórmula para el cálculo de la AF:

$$AF = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Figura 3. Ecuación para el cálculo de la Anisotropía Fraccional.

Donde λ_1 equivale al vector paralelo a la dirección de la fibra; λ_2 y λ_3 representan los vectores ortogonales y sus autovalores. La

medida de AF se extiende de 0 a 1, siendo 0 un grado de isotropía máximo (todos los vectores tienen el mismo autovalor) y 1 la

máxima AF. Se considera que la AF corresponde a la sustancia blanca cuando es mayor a 0.20 (Thiebaut de Schotten et al., 2011). De forma sencilla, cuanto mayor

es la diferencia entre λ_1 en relación a λ_2 y λ_3 , mayor será la AF. Por lo tanto, mejor es la conectividad cerebral en ese tracto.

Tabla 5.

Valores de Anisotropía Fraccional en cada porción del Fascículo Uncinado

Fasículo	Media	(D.E.)
FUVi	,449	(,019)
FUDi	,447	(,021)
FUVd	,454	(,024)
FUDd	,457	(,017)

Notas. **FUVi**: FU Ventral Izquierdo; **FUDi**: FU Dorsal Izquierdo; **FUVd**: FU Ventral Derecho; **FUDd**: FU Dorsal Derecho.

Se realizó un análisis de la diferencia en AF entre las partes contralaterales del FU mediante pruebas t para muestras relacionadas. Por la cantidad de participantes, también se utilizó la técnica de bootstrapping con 1.000 remuestreos. Se encontró una diferencia de valor t significativa solo en la comparación entre las partes dorsales del FU a favor de la AF en el hemisferio derecho [t= -3,316, gl=31, p=0,002; sesgo= 0,000094; p(bootstrapping)= 0,003]. En el FUV, hubo mayor AF en el hemisferio derecho pero no llegó a ser significativa de acuerdo al punto de corte escogido (p=0,155; p(bootstrapping)= 0,132).

» *Correlaciones entre la conectividad del FU y el volumen de la COF*

Para conocer la relación entre los grados de conectividad del FU y del tamaño de la COF se realizaron correlaciones de Pearson. El método de cálculo fue el siguiente: Se ingresaron las cuatro porciones del FU por separado y cada una de las 12 partes de la COF, también por separado. Los valores de

correlación entre las porciones del FU y los volúmenes completos hemisféricos de la COF fueron presentados en el trabajo de Marino et al. (*en preparación*). En estos se observó una interesante contracorrelación predictiva del volumen de la COF izquierda con el FUVi, y una correlación directa con el FUDd. Las razones por las cuáles se utilizó coeficientes de correlación y no análisis de regresión múltiple fueron fundamentadas en el trabajo anterior citado. En la Tabla 6 se muestran las correlaciones para la COF para cada hemisferio.

Se encontró el mismo patrón de fuerza de correlación entre el FUDd y la COF en el hemisferio derecho que en el hemisferio izquierdo. La diferencia notable es la 'desaparición' de la relación significativa negativa entre el FUVi y el volumen de la COF derecha. El FUDi y el FUVd mantuvieron su condición de no relacionados con el volumen de la COF. Se halló una relación significativa entre el FUDi y la COFMPd. El tamaño de la fuerza de correlación fue un poco más alto que en el

hemisferio izquierdo. De forma global, hay una relación positiva entre la AF del FUDd y el tamaño de la COF, en ambos hemisferios. En cambio, el FUVi tiene una

relación negativa con el tamaño sólo de la COF izquierda. Sin embargo, la tendencia con el hemisferio derecho fue también negativa, pero de menor potencia.

Tabla 6.

Correlaciones entre las partes de la COF con cada porción del FU

División		FUVi	FUDi	FUVd	FUDd
COFLA	Izq.	-,375*	,123	,004	,374*
	Der.	-,342*	,031	,122	,231
COFCA	Izq.	-,344*	,242	,002	,471**
	Der.	-,171	,223	,249	,479**
COFMA	Izq.	-,354*	,226	,032	,537**
	Der.	-,213	,254	,166	,476**
COFLP	Izq.	-,468**	-,087	-,094	,146
	Der.	-,203	,141	,086	,198
COFCP	Izq.	-,364*	,063	-,162	,226
	Der.	-,168	,197	,042	,309
COFMP	Izq.	-,192	,263	,164	,534**
	Der.	-,102	,381*	-,018	,394*

Nota. * significación $p < .05$; ** significación $p < .01$

Discusión

Se hizo una revisión sobre los criterios de división de la COF para indagar sobre su morfología y aumentar la precisión de las inferencias sobre su funcionamiento durante la revisión de los antecedentes experimentales. Como ya se mencionó, para subdividir la COF se han propuesto los surcos olfatorio (Destrieux et al., 2010), orbital (Zald et al., 2014) o ambos (Kahnt et al., 2012). Se eligió el último porque permitía una mayor diferenciación de estructuras y porque ofrecía una distribución espacial más uniforme. Al mismo tiempo, se optó por incorporar un plano de corte coronal al considerar la posibilidad de hallar diferencias en sentido antero-posterior. Por estos motivos se

elaboraron 6 máscaras para cada hemisferio. Los resultados de la matriz de correlaciones entre las partes de la COF de 32 mujeres indicaron una correlación muy fuerte ($>.80$; $p < .01$) entre la COFLAi y la COFCAi, y la COFCAi y la COFMAi. En el hemisferio opuesto, se observó la misma asociación solo entre la COFCAd y la COFMAAd. El par restante también mostró una fuerte correlación, pero de menor nivel ($.751$). Por otra parte, en las correlaciones menores ($<.55$) se destacan las halladas entre las COF medial posterior de ambos hemisferios: COFMPI y COFCPi ($.502$); COFMPI y COFLPi ($.494$); COFMPI y COFCPd ($.521$); COFMPI y COFLPd ($.449$). Como entre las parejas posteriores restantes (partes laterales y centrales) se

encontró una correlación de ,798 para el hemisferio izquierdo y ,766 para el derecho, se podría considerar que la COF medial posterior constituye una región de menor asociación con respecto a sus áreas vecinas posteriores. Quizás este dato podría sumar apoyo al criterio de utilizar como divisor al Surco Olfatorio, por lo menos en estudios interesados en la región medial posterior de la COF. En cambio, los datos sobre la región anterior no permiten determinar por sí solos cual de los dos surcos sería el más preciso para dividir la COF, ya que todos ellos presentan una elevada correlación entre sí. Los estudios de conectividad funcional y de conectividad estructural de sustancia blanca podrían arrojar más luz sobre este asunto, ya que se puede inferir que las altas correlaciones entre estructuras vecinas sugieren unidad de función y/o estar comunicadas a través de las fibras “U”, caracterizadas por una corta longitud y una alta variabilidad entre individuos (Catani & Thiebaut de Schotten, 2012; Malcolm, Shenton, & Rathi, 2010).

Con respecto al análisis de los resultados obtenidos mediante MBV e ITD, pudo observarse que en la muestra de mujeres, el gradiente de conectividad de AF del FUVi se relacionó de forma negativa con el volumen de la COF ($p < .05$), con una tendencia muy significativa hacia la región lateral posterior en el hemisferio izquierdo, respetando la primera observación de Marino et al. (*en preparación*). Esto significó que cuando se halló menor anisotropía en la parte límbica del FU izquierdo, mayor fue el volumen de la COF. Esta asociación se pierde en la parte medial posterior, pero era algo que podía esperarse teniendo en cuenta las correlaciones previas de sustancia gris. También, el volumen de la COF izquierda anterior y la región medial posterior correlacionaron de forma

significativa con la parte dorsal uncinada derecha ($p < .05$). Otro hecho sorprendente es que se ha hallado una correlación positiva entre todas las porciones de la COF de cada hemisferio con los valores de AF de los FU dorsal izquierdo, y ventral y dorsal derecho. Estos datos entran en contradicción con los de otra investigación, también en cerebros normales pero de mujeres de Japón, en los cuales detectaron que, en una escala global, los volúmenes de sustancia gris y los valores de AF estaban negativamente relacionados y con una tendencia predominante en las regiones anteriores del cerebro (Abe et al., 2008). Además, en un trabajo sobre degeneración cerebral en pacientes con Alzheimer se reportó que la pérdida de volumen en la sustancia gris y las alteraciones de AF no se relacionaban necesariamente entre sí (Canu et al., 2010). Esto podría plantear que las relaciones entre volumetría y AF no son lineales, pudiendo variar entre diferentes estructuras y en diferentes condiciones patológicas. Por ejemplo, en pacientes depresivos y con enfermedad de Parkinson se encontró que no presentaban cambios volumétricos significativos con respecto a los controles, pero si en los valores de AF de las principales fibras (Sprengelmeyer et al., 2014). En cambio, pacientes con desorden bipolar tipo II presentaron en simultáneo un reducción significativa tanto en los volúmenes de sustancia gris como en los resultados de AF (Ambrosi et al., 2013). Estos antecedentes dejan abierta la pregunta sobre el significado de la relación positiva y/o negativa que presentan los datos de AF y volumetría, y plantean la necesidad de nuevas réplicas, tanto en poblaciones normales como patológicas. Futuras líneas de investigación también podrían integrar datos de evaluación

conductual neuropsicológica, incluir otros fascículos de interés para fortalecer el modelo teórico, o utilizar estadísticos de moderación y mediación más complejos, como la macro PROCESS para SPSS (Hayes, 2013; Hayes & Preacher, 2014).

Las asociaciones halladas podrían tener significado a nivel funcional ya que, por ejemplo, se ha sugerido que la COF izquierda actuaría como un filtro de la información amigdalina (Marino et al., *en preparación*). Dentro de un modelo de ansiedad y depresión, podría interpretarse que la parte límbica amigdalina produciría una pátina emocional que es regulada en primera instancia por la COF, en la cual el papel del etiquetamiento lingüístico de la COF lateral izquierda sería muy potente (Barrett, Lindquist, & Gendron, 2007; Buhle et al., 2013). La COF lateral izquierda y su vinculación con el lenguaje podría cobrar relevancia, ya que dentro de la literatura de neurociencias afectivas se considera que el lenguaje es el contexto de las emociones (Barrett et al.). En la regulación emocional, la primera parte de la secuencia temporal implica una etiqueta lingüística que categoriza el impacto emocional, función que se le atribuye precisamente a la COF izquierda (Kalisch, 2009). En otros términos, la COF sería la responsable del etiquetamiento afectivo (Ochsner & Gross, 2005), que significa categorizar una emoción con la finalidad de modular una señal emocional somática que provendría de estructuras como la amígdala, el tálamo o el hipotálamo. Estos resultados están alineados con los ofrecidos en investigaciones con pacientes con depresión mayor, ya que se detectó que tendrían una reducción significativa en la densidad de la COF lateral izquierda, y en menor medida, en la COF medial derecha (Peng et al., 2011; Scheuerecker et al.,

2010). Además, en un estudio sobre pacientes con desorden de ansiedad social se observó que, mientras los mismos no estaban en una situación de amenaza social, la COF medial influía de manera tónica en la amígdala (Sladky et al., 2012). Si los autores de este trabajo interpretaron un esfuerzo inicial en la COF medial para regular hacia abajo la ansiedad, y teniendo en cuenta que las emociones negativas se procesan principalmente en el hemisferio derecho, entonces la correlación positiva entre la COF medial izquierda y el FU derecho podría corresponder con un control tónico que la COF izquierda ejercería en la amígdala derecha. Al mismo tiempo, como estarían involucrados los dos hemisferios, es posible que algún fascículo interhemisférico sirva como mediador en dicho control tónico. Finalmente, nuestra investigación también refleja una asociación positiva significativa entre el FU dorsal derecho y la COFMPd ($p < .05$), dato que podría vincularse con los desordenes de ansiedad, ya que se ha observado que este tipo de pacientes presentan tanto una reducción del volumen de la COF posterior derecha (Roppongi et al., 2010) como una reducción en la AF del FUDd (Phan et al., 2009).

Esta investigación presentó algunas limitaciones. Primero, las dos modalidades de imágenes que utilizadas difieren en su resolución, lo que podría influir en los resultados de los análisis de datos. Segundo, el tamaño de la muestra es pequeño, por lo cual sería necesario replicar la metodología en una muestra más grande. Tercero, la muestra estaba conformada solo por voluntarias femeninas, con lo cual se limita la generalización de los resultados. En conclusión, esta investigación aporta evidencias sobre las diferencias estructurales en la COF, las

cuales sugieren que subdividirla en más de 2 partes brinda mayor riqueza para obtener información sobre la misma. También, en este estudio se indaga la asociación entre los grados de conectividad de la COF y los FU, brindando datos al debate sobre el significado entre las relaciones volumétricas con los valores de AF. Por último, se discute la aplicación de los resultados en modelos de regulación emocional.

Referencias

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., et al. (2008). Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiology of Aging*, 29(1), 102-116. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.003
- Ambrosi, E., Rossi-Espagnet, M. C., Kotzalidis, G. D., Comparelli, A., Del Casale, A., Carducci, F., et al. (2013). Structural brain alterations in bipolar disorder II: A combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 610-615. doi:10.1016/j.jad.2013.02.023
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J., Chen, C., Moran, R., Henson, R., Glauche, V., & Phillips, C. (2014). *SPM8 Manual The FIL Methods Group (and honorary members)*.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173-1182. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3806354>
- Barrett, L. F., Lindquist, K. A., & Gendron, M. (2007). Language as context for the perception of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(8), 327-332. doi:10.1016/j.tics.2007.06.003
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., et al. (2013). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981-2990. doi:10.1093/cercor/bht154
- Canu, E., McLaren, D. G., Fitzgerald, M. E., Bendlin, B. B., Zoccatelli, G., Alessandrini, F., et al. (2010). Microstructural diffusion changes are independent of macrostructural volume loss in moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(3), 963-976. doi:10.3233/JAD-2010-1295
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105-1132. doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). *Atlas of Human Brain Connections*. Oxford: Oxford University Press.
- Chiavaras, M. M., & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 422(1), 35-54. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10842217>

Croxson, P. L., Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J., Robson, M. D., Pinski, M. A., Gross, C. G., et al. (2005). Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *The Journal of Neuroscience*, *25*(39), 8854-8866. doi:10.1523/JNEUROSCI.1311-05.2005

Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., & Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, *92*(1-2), 179-229. doi:10.1016/j.cognition.2002.07.001

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968-980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, *53*(1), 1-15. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.010

Eluvathingal, T. J., Chugani, H. T., Behen, M. E., Juhász, C., Muzik, O., Maqbool, M., et al. (2006). Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: A diffusion tensor imaging study. *Pediatrics*, *117*(6), 2093-2100. doi:10.1542/peds.2005-1727

Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C., & Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *NeuroImage*, *34*(3),

905-923.
doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.046

Gottfried, J. A., & Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *50*(2), 287-304. doi:10.1016/j.brainresrev.2005.08.004

Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. New York: Guilford Press.

Hayes, A. F., & Preacher, K. J. (2014). Statistical mediation analysis with a multicategorical independent variable. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, *67*(3), 451-470. doi:10.1111/bmsp.12028

Horr, N. K., Braun, C., & Volz, K. G. (2014). Feeling before knowing why: The role of the orbitofrontal cortex in intuitive judgments-an MEG study. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *14*(4), 1271-1285. doi:10.3758/s13415-014-0286-7

Jollant, F., Lawrence, N. S., Olie, E., O'Daly, O., Malafosse, A., Courtet, P., & Phillips, M. L. (2010). Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage*, *51*(3), 1275-1281. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.03.027

Jones, D. K., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging. *Methods in Molecular Biology*, *11*, 127-144. doi:10.1007/978-1-61737-992-5_6

- Kahnt, T., Chang, L. J., Park, S. Q., Heinzle, J., & Haynes, J.-D. (2012). Connectivity-based parcellation of the human orbitofrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(18), 6240-6250. doi:10.1523/JNEUROSCI.0257-12.2012
- Kalisch, R. (2009). The functional neuroanatomy of reappraisal: Time matters. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(8), 1215-1226. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.06.003
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341-372. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.006
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 534-546. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276097>
- Leemans, A. (2009). Exploring DTI with "ExploreDTI." *17th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (pp. 2–31). Hawaii, USA.
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J., & Jones, D. K. (2009). ExploreDTI: A graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *17th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (pp. 35–37). Hawaii, USA..
- Lévesque, J., Eugène, F., Joannette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., et al. (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biological Psychiatry*, 53(6), 502-510. doi:10.1016/S0006-3223(02)01817-6
- Malcolm, J. G., Shenton, M. E., & Rathi, Y. (2010). Filtered multitensor tractography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(9), 1664-1675. doi:10.1109/TMI.2010.2048121
- Marino, J., Luna, F. G., Jaldo, R., Foa Torres, G., Centurión, D., & Acosta Mesas, A. (*en preparación*). Mediación del gradiente de conectividad del fascículo uncinado en el volumen de la amígdala y la corteza orbitofrontal con imágenes por tensores de difusión y morfometría basada en voxels (resonancia magnética).
- Marino, J., Luna, F. G., Leyva, M. Á., & Acosta, A. (2015). Una tarea conductual para medir solución de problemas emocionales basada en el control ejecutivo semántico. *Psicológica*, 36(1), 69-98. Recuperado de <http://www.uv.es/psicologica/articulos1.15/4MARINO.pdf>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249. doi:10.1016/j.tics.2005.03.010
- Peng, J., Liu, J., Nie, B., Li, Y., Shan, B., Wang, G., & Li, K. (2011). Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology*, 80(2), 395-399. doi:10.1016/j.ejrad.2010.04.006

Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: From a "low road" to "many roads" of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 773-783. doi:10.1038/nrn2920

Petrides, M., & Mackey, S. (2006). Gyrus morphology and architecture. En D. Zald & S. Rauch (Eds.), *The orbitofrontal cortex* (pp. 19-37). Oxford: Oxford University Press.

Phan, K. L., Orlichenko, A., Boyd, E., Angstadt, M., Coccaro, E. F., Liberzon, I., & Arfanakis, K. (2009). Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 66(7), 691-694. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.028

Poldrack, R. A. (2006). Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(2), 59-63. doi:10.1016/j.tics.2005.12.004

Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 36(4), 717-731. doi:10.3758/BF03206553

Price, J. L. (2006). Connections of orbital cortex. En D. Zald & S. Rauch (Eds.), *The orbitofrontal cortex* (pp. 39-55). Oxford: Oxford University Press.

Ranta, M. E., Crocetti, D., Clauss, J. A., Kraut, M. A., Mostofsky, S. H., & Kaufmann, W. E. (2009). Manual MRI parcellation of the frontal lobe. *Psychiatry Research*, 172(2), 147-154. doi:10.1016/j.psychres.2009.01.006

Roppongi, T., Nakamura, M., Asami, T., Hayano, F., Otsuka, T., Uehara, K., et al. (2010). Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(3), 318-326. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02085.x

Scheuerecker, J., Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Roesner, M., Schöpf, V., Linn, J., et al. (2010). Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(5), 311-320. doi:10.1503/jpn.090076

Sladky, R., Höflich, A., Atanelov, J., Kraus, C., Baldinger, P., Moser, E., et al. (2012). Increased neural habituation in the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder revealed by fMRI. *PLoS One*, 7(11), e50050. doi:10.1371/journal.pone.0050050

Sprengelmeyer, R., Orth, M., Müller, H.-P., Wolf, R. C., Grön, G., Depping, M. S., et al. (2014). The neuroanatomy of subthreshold depressive symptoms in Huntington's disease: A combined diffusion tensor imaging (DTI) and voxel-based morphometry (VBM) study. *Psychological Medicine*, 44(9), 1867-1878. doi:10.1017/S003329171300247X

Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G. M., & Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14(10), 1245-1246. doi:10.1038/nn.2905

Van Hecke, W., Leemans, A., Sage, C. a, Emsell, L., Veraart, J., Sijbers, J., et al.

(2011). The effect of template selection on diffusion tensor voxel-based analysis results. *NeuroImage*, 55(2), 566-573. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.005

Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: Disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136(6), 1692-1707. doi:10.1093/brain/awt094

Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlösser Md, R. G. M. (2008). Enhanced rostral anterior cingulate cortex activation during cognitive control is related to orbitofrontal volume reduction in unipolar depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*,

33(3), 199-208. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.054

Webb, C. A., Weber, M., Mundy, E. A., & Killgore, W. D. S. (2014). Reduced gray matter volume in the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and thalamus as a function of mild depressive symptoms: A voxel-based morphometric analysis. *Psychological Medicine*, 44(13), 2833-2843. doi:10.1017/S0033291714000348

Zald, D. H., McHugo, M., Ray, K. L., Glahn, D. C., Eickhoff, S. B., & Laird, A. R. (2014). Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 24(1), 232-248. doi:10.1093/cercor/bhs308