

Aspectos Neuropsiquiátricos do Cerebelo

Neuropsychiatric Aspects of the Cerebellum

Salomé Xavier* ✉, Berta Ferreira*

RESUMO:

As funções neurológicas do cerebelo na regulação do equilíbrio e do movimento são conhecidas desde há longa data. No entanto, nas últimas décadas, a partir dos estudos seminais de Schmahmann, tem sido progressivamente reconhecida a sua participação em processos cognitivos e emocionais e no comportamento. As autoras pretendem rever de forma sumária os principais aspectos da fisiologia “clássica” do cerebelo. Serão depois revistas mais detalhadamente as funções neuropsiquiátricas do cerebelo e as alterações cerebelosas encontradas nas principais patologias psiquiátricas – esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva major.

Palavras-Chave: Cerebelo; Síndrome Cognitivo-Afectiva do Cerebelo; Esquizofrenia; Perturbação Bipolar; Perturbação Depressiva Major.

ABSTRACT:

The neurological functions of the cerebellum regarding the regulation of balance and movement have been known for a long time. In the last decades the cerebellum participation in cognition, emotional processes and behavior has been progressively

recognized specially due to Schmahmann's studies. The authors of the current paper will briefly review the main aspects of the cerebellum's "classic" physiology. Afterwards, neuro-psychiatric functions and cerebellar alterations in the main psychiatric disorders - schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder - will be reviewed in more detail.

Key-Words: Cerebellum; Cerebellar Cognitive-Affective Syndrome; Schizophrenia; Bipolar Disorder; Major Depressive Disorder.

INTRODUÇÃO

O cerebelo tem sido objecto de estudo científico desde há vários séculos, sendo Vesalius um dos primeiros anatomistas a dedicar a sua atenção a este órgão, criticando as descrições previamente elaboradas por Galeno¹. Posteriormente, as descrições anatómicas do cerebelo foram-se tornando mais finas e detalhadas. No início do século XIX, experiências em animais abriram as portas para uma melhor compreensão da fisiologia deste órgão, tendo Luigi Rolando identificado os sintomas motores específicos que surgem após lesão cerebelosa¹. Desde então, o cerebelo tem sido amplamente reconhecido pela sua função na regulação da função motora. No entanto, des-

* Serviço de Psiquiatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE; ✉ salomexavier@hotmail.com

Recebido / Received: 21/05/2012 • Aceite / Accepted: 17/06/2012

Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

de há alguns anos, têm vindo a ser estudadas outras funções cerebelosas. Um conjunto de estudos crescente tem defendido que este órgão participa não só em funções cognitivas e afectivas, como também na regulação do comportamento, podendo ainda estar envolvido em várias patologias psiquiátricas, como a esquizofrenia, a perturbação bipolar ou a perturbação depressiva major.

FUNÇÕES MOTORAS DO CEREBELO

Anatomicamente², o cerebelo está situado na fossa craniana posterior, inferiormente ao lobo occipital (do qual está separado pelo *tentorium cerebelli*) e posteriormente ao quarto ventrículo, protuberância e *medulla oblongata*. Macroscopicamente, é constituído por dois hemisférios, unidos na linha média pelo vérmis. O cerebelo está unido à face posterior do tronco cerebral por três conjuntos de feixes simétricos, os pedúnculos cerebelosos (superior, médio e inferior). O cerebelo está ainda dividido em três lobos principais: o anterior, o posterior e o floculo-nodular. Pode ainda considerar-se uma subdivisão dos hemisférios em dez lóbulos (I a X), sendo que o lobo anterior engloba os lóbulos I a V, o lobo posterior os lóbulos VI a IX e o lobo floculo-nodular corresponde ao lóbulo X⁹. O vérmis, por sua vez, subdivide-se em três regiões (V1 a V3).

Do ponto de vista anatomo-funcional³, o lobo floculo-nodular corresponde ao arquicerebelo, a porção filogeneticamente mais antiga do cerebelo, que participa na regulação do equilíbrio através das suas conexões com o sistema vestibular; o paleocerebelo corresponde à porção anterior dos hemisférios cerebelosos

e ao vérmis, e participa na regulação de movimentos propulsivos e estereotipados, como a marcha. O restante cerebelo corresponde ao neocerebelo, a porção filogeneticamente mais recente, envolvida na coordenação dos movimentos finos. Portanto, o cerebelo desempenha várias funções chave na regulação motora, nomeadamente, a coordenação dos movimentos voluntários e a regulação do equilíbrio e do tónus muscular através das suas conexões com o sistema vestibular e a espinhal medula. O cerebelo tem uma organização somatotópica, em que o vérmis regula a coordenação e tónus muscular axial e os hemisférios cerebelosos a musculatura apendicular, homolaterais.

No que se refere à semiologia neurológica⁴, as afecções do cerebelo originam a “síndrome cerebelosa”, que cursa com ataxia e hipotonia. A ataxia é o sintoma fundamental e tem várias expressões semiológicas como sejam a disartria, a dismetria, o tremor intencional e a adiadococinésia. De acordo com as subdivisões do cerebelo atingidas, podem ainda definir-se subtipos da síndrome cerebelosa, como sejam a síndrome vermiana posterior ou do lobo floculo-nodular, que cursa essencialmente com desequilíbrio axial; a síndrome vermiana anterior ou do lobo anterior, que afecta predominantemente os membros inferiores, manifestando-se com marcha de base alargada; a síndrome hemisférica, que causa ataxia dos membros, e a síndrome pancerebelosa, em que os sinais de disfunção cerebelosa são bilaterais e afectam a marcha, o tronco e os membros, sendo ainda acompanhados de disartria e alterações dos movimentos oculares.

FUNÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO CEREBELO

A abordagem científica das funções afectivas e comportamentais do cerebelo foi essencialmente desenvolvida com o estudo seminal de Schmahmann e Sherman⁵. Estes autores estudaram uma amostra de vinte doentes com lesões circunscritas ao cerebelo (AVCs do cerebelo, cerebelite pós-infecciosa, atrofia cortical cerebelosa e status pós excisão de tumor da linha média), tendo notado um padrão de alterações comportamentais clinicamente relevantes, diagnosticadas através de testes de cabeceira e depois confirmadas na avaliação neuropsicológica. Ao conjunto de sintomas observado os autores atribuíram a designação de **“síndrome cognitivo-afectiva do cerebelo”**, que se caracteriza por 1) alterações da função executiva, incluindo defeitos no planeamento, *set-shifting*, raciocínio abstracto, memória de trabalho e fluência verbal; 2) alterações da “cognição espacial”, incluindo “desorganização visuo-espacial” e compromisso da memória visuo-espacial; 3) alterações da personalidade, caracterizadas por aplanamento ou embotamento afectivo e comportamento desinibido ou desadequado; 4) alterações do discurso e da linguagem, com disprosódia, agramatismo e anomia ligeira. Os autores defendem que o conjunto descrito de alterações executivas, espaciais, linguísticas e afectivas que definem esta síndrome a distinguem de outras síndromes neurológicas, nomeadamente, dos estados confusionais e das demências, uma vez que a vigília, a memória semântica e remota estão preservadas e outros sintomas corticais – afasia, apraxia e agnosia

– estão ausentes, e a aprendizagem de novos conteúdos está apenas discretamente afectada. Defendem ainda que esta constelação específica de sintomas é também distinta de outras síndromes sub-corticais. Observaram ainda que as apresentações neurocomportamentais descritas eram mais pronunciadas e generalizadas nos doentes com patologia extensa, bilateral ou pancerebelar, particularmente naqueles com quadros clínicos de início agudo, sendo menos evidente nas evoluções insidiosas, na fase de recuperação (3-4 meses) após AVCs e nos doentes com atingimento de áreas circunscritas do cerebelo.

Schmahmann^{5,6} desenvolveu o conceito de **“dismetria do pensamento”** para ilustrar o mecanismo proposto de surgimento de sintomas afectivos e cognitivos resultantes da disfunção cerebelosa, defendendo que, da mesma maneira que o cerebelo regula o ritmo, força e coordenação fina dos movimentos, também pode estar envolvido na regulação da velocidade, capacidade, consistência e adequação dos processos mentais ou cognitivos. Assim, poderia considerar-se, duma forma lata, que a função do cerebelo seria promover a harmonização das acções com o objectivo e o contexto e a avaliação das estratégias seleccionadas antes e durante um dado comportamento. Schmahmann cita outros estudos como o de Ito⁷ que afirma que, da mesma forma que o cerebelo tem como função corrigir os erros motores, também poderia servir para prevenir, detectar e corrigir erros do pensamento.

Ainda com base nos resultados do seu estudo⁵, Schmahmann observou que existia uma relação entre a topografia das lesões e as consequências clínicas observadas. Assim, o lobo

anterior do cerebelo estaria envolvido no controlo motor e o lobo posterior nas funções nervosas superiores. Duma forma mais detalhada, as porções laterais do lobo posterior estariam envolvidas nas funções cognitivas e o vérmis nas funções afectivas, sendo o equivalente a um “cerebelo límbico”. Stoodley e Schmahmann⁸ reviram as evidências científicas – estudos anatómicos, de neuro-imagem e achados clínicos – que sustentam esta “especialização topográfica” das funções do cerebelo e a dicotomia entre funções motoras *versus* funções cognitivas e afectivas. De facto, estudos de neuro-imagem funcional citados nesta revisão⁸ mostram que, em indivíduos saudáveis, o lobo anterior e os lobos VI e VIII estão envolvidos em actividades de processamento motor (movimentos repetidos rítmicos, articulação verbal), enquanto que os lobos VI e VII são activados na linguagem, função executiva, tarefas visuais e processamento afectivo. Estudos revelam, segundo a revisão citada⁸, que a especialização funcional estará subjacente a especificidades dos circuitos cerebelosos, conforme sugerido por estudos funcionais de conectividade, que mostram que a actividade do lóbulo anterior e parte do lóbulo VI adjacente está correlacionado com áreas sensitivo-motoras do córtex cerebral, ao contrário da actividade do lóbulo VII do lobo posterior, que se correlaciona com áreas de associação do córtex pré-frontal, regiões parietais posteriores, giro temporal superior e giro temporal médio. Num outro estudo, Schmahmann⁹ cita um conjunto de estudos anatómicos de *tract tracing* que revelam a existência de vias nervosas que ligam o cerebelo a áreas límbicas,

autónomicas e a regiões associativas do córtex, o que permite ao cerebelo “comunicar” com as áreas cerebrais associadas aos comportamentos instintivos, humor e cognição. Baillieux¹⁰, num estudo de revisão relativo ao papel do cerebelo em funções cognitivas específicas, e referindo-se à disfunção executiva associada à lesão cerebelosa, cita estudos que evidenciaram importante conectividade fronto-cerebelosa, subjacente a ansas fechadas cortico-cerebelosas que conectam a face dorso-lateral do córtex pré-frontal ao cerebelo via núcleos pônticos. Paralelamente, o cerebelo conecta com o córtex pré-frontal via núcleo dentado e tálamo.

Portanto, a literatura revista⁸ de dados relativos a doentes com patologia do cerebelo mostra também que a síndrome cerebelosa (motora) ocorre principalmente em lesões do lobo anterior, enquanto que os défices cognitivos são consequência essencialmente de danos nos lobos posteriores. A região posterior do vérmis, por seu lado, parece ser um substrato crítico para as manifestações neuropsiquiátricas.

Recentemente, têm sido descritas alterações neuropsiquiátricas subjacentes à chamada síndrome da fossa posterior¹¹. Trata-se de uma condição clínica que surge, na maioria das vezes, após a ressecção de tumores da fossa posterior, em crianças, descrito pela primeira vez por Daly¹². Cursa com mutismo, mas pode estar associado a alterações neuropsiquiátricas, podendo estas últimas, inclusive, surgir de forma isolada¹¹. Baillieux *et al*¹¹ defendem que ocorrem alterações cognitivas e afectivas significativas a longo prazo, idênticas à síndrome cognitiva-afectiva do cerebelo no adulto.

O PAPEL DO CEREBELO NA PATOLOGIA PSIQUIÁTRICA

Esquizofrenia

Com base na hipótese de que doentes com esquizofrenia manifestavam alterações subjacentes a “dismetria cognitiva”, por anomalias do cerebelo e outros circuitos cerebrais associados, Andreasen¹³ comparou o desempenho de amostras de indivíduos saudáveis com indivíduos afetos de esquizofrenia numa tarefa que envolvia a evocação e expressão verbal de informação previamente aprendida (dado que, segundo os estudos citados¹⁴, o córtex pré-frontal e o cerebelo eram activados durante essas tarefas). Verificou-se que os doentes com esquizofrenia apresentavam diminuição do fluxo nas regiões fronto-talâmico-cerebelosas, bem como na área motora do hemisfério esquerdo, concluindo que o défice deste circuito era um aspecto relevante na esquizofrenia. Assim, a “dismetria cognitiva”, definida com uma dificuldade em coordenar e monitorizar o processo de recepção, processamento, evocação e expressão da informação, poderia explicar vários sintomas da esquizofrenia¹³.

Paralelamente, um conjunto crescente de estudos de neuro-imagiologia estrutural¹⁴, foi evidenciando a presença de atrofia do cerebelo na esquizofrenia, com alguns deles a mostrar atrofia limitada ao vérmis, outros diminuição global do volume do cerebelo (que estaria especificamente associada a danos cerebrais peri-natais, esquizofrenia no homem, esquizofrenia com início na infância, esquizofrenia de início tardio e esquizofrenia crónica). Apesar de existirem estudos que não corroboram a

existência de atrofia cerebelosa na esquizofrenia, a maioria dos estudos é positivo a este respeito¹⁴. Grasby *et al*¹⁵ mostraram que mesmo familiares em primeiro grau de doentes com esquizofrenia, sem manifestações clínicas da doença, apresentavam reduções do volume cerebeloso. Venkatasubramanian¹⁶, recorrendo a técnicas de *voxel-based morphometry*, demonstrou também que a diminuição do volume de substância cinzenta do cerebelo (bem como da região frontal e giro cingulado) apresentava uma significativa correlação inversa com os sintomas negativos da esquizofrenia.

Vários estudos de neuro-imagiologia funcional¹⁷ têm mostrado uma diminuição relativa do fluxo sanguíneo no cerebelo num amplo leque de tarefas cognitivas – memória, atenção, cognição social, emoção. Alterações a nível do vérmis são mais frequentemente notadas em tarefas associadas à estimulação de regiões do sistema límbico, enquanto que as regiões mais externas do neocerebelo apresentam uma função anormal em tarefas associadas à estimulação de regiões neocorticais (por exemplo, a memória)¹⁷.

Estão descritas também várias alterações celulares a nível do cerebelo na esquizofrenia, desde alterações da cito-arquitetura até alterações subcelulares, que traduzem deficiente formação de sinapses¹⁴.

Finalmente, há a destacar que vários dos sinais neurológicos minor frequentemente presentes na esquizofrenia – ligeira ataxia da marcha, dificuldades na coordenação fina dos movimentos, disdiadococinésia, tremor intencional ligeiro, dismetria dos movimentos oculares sacádicos – são também eles sugestivos de disfunção cerebelosa¹⁸.

Perturbação Bipolar

Vários estudos têm evidenciado atrofia do cerebelo e redução da substância cinzenta cerebelosa na perturbação bipolar¹⁹. Del Bello *et al*²⁰ não demonstraram diferenças morfológicas grosseiras em indivíduos com perturbação bipolar quando comparados com voluntários saudáveis. No entanto, ao subdividir a amostra de doentes com perturbação bipolar em doentes com episódio maníaco inaugural e doentes com episódios maníacos múltiplos, os investigadores verificaram que a subregião V3 do vérmis era significativamente menor nos indivíduos com múltiplos episódios, sendo o número de episódios depressivos prévios e não o consumo de substâncias comórbido ou a duração da terapêutica com lítio a contribuir para essa diferença. Mills²¹ replicou estes achados e descobriu que a subregião V2 do vérmis também apresentava um volume menor em indivíduos com múltiplos episódios de doença. Estes dados sugerem que o vérmis sofre atrofia com a evolução da perturbação bipolar²². Num estudo recente, Baldaçara *et al*¹⁹ avaliaram por RM o volume cerebeloso numa amostra de doentes com perturbação bipolar tipo I em eutímia e sem outras comorbilidades, tendo confirmado a redução do volume do cerebelo nestes doentes. Os autores não encontraram qualquer correlação entre o volume do cerebelo e número de tentativas de suicídio prévias.

Do ponto de vista funcional, vários estudos¹⁴ têm evidenciado uma diminuição relativa do fluxo sanguíneo cerebeloso, comparativamente a indivíduos saudáveis, sendo o vérmis a região mais afectada. Curiosamente, segundo

Loebner *et al*²³, sob medicação com antipsicóticos atípicos, parece existir uma reversão deste padrão.

Dada a heterogeneidade clínica da perturbação bipolar, a existência de estudos com resultados potencialmente contraditórios e a elevada comorbilidade com o abuso e dependência de álcool na perturbação bipolar^{14,17}, os achados relativos às alterações do cerebelo nesta patologia devem ser interpretados com cautela. Por outro lado, o cerebelo tem sido já integrado em modelos científicos que defendem que as perturbações do humor se correlacionam com a disfunção de circuitos cerebrais que envolvem o córtex pré-frontal, gânglios basais, o sistema límbico e o cerebelo, sendo atribuída ao cerebelo, em conjunto com o córtex pré-frontal, uma influência regulatória sobre o humor²⁴.

Perturbação Depressiva Major

A diminuição do volume do cerebelo tem sido descrita, embora não de uma forma consistente¹⁵. No entanto, segundo Pillay *et al*²⁵, a atrofia cerebelar está presente em doentes com formas de depressão mais severa e com pior resposta à terapêutica. Já Peng *et al*²⁶ demonstraram, num estudo com técnicas de *voxel-based morfometry*, uma diminuição da substância cinzenta do córtex cerebeloso, à esquerda.

Liotti *et al*²⁷, num estudo funcional, demonstrou que na depressão major ocorria uma menor activação do cerebelo, comparativamente a indivíduos sem doença, face a estímulos emocionais. Mesmo indivíduos com história prévia de depressão major, mas já em remissão, exibiam uma menor activação

cerebelosa face à antecipação de estímulos nocivos, o que sugere uma perturbação permanente e irreversível da função do cerebelo na perturbação depressiva major²⁸. A diminuição da activação do cerebelo parece coexistir com um aumento tónico da actividade¹⁴.

É de realçar que os estudos relativos às alterações estruturais e funcionais do cerebelo na depressão major são ainda escassos, o que obriga a reserva nas interpretações¹⁴. No entanto, o cerebelo tem sido reconhecido como tendo uma função importante na regulação do humor, dadas as suas conexões estratégicas a áreas corticais e límbicas, e provavelmente desempenhará um papel importante na percepção dos estímulos emocionais²⁹.

CONCLUSÕES

O cerebelo tem sido alvo recente de estudos que ilustram e exploram o seu papel na regulação dos afectos, cognição e comportamento. À semelhança do que se verificou no passado relativamente ao estudo da patologia dos gânglios da base, está a assistir-se à criação dum novo paradigma neuropsiquiátrico, em detrimento do paradigma puramente neurológico, clássico. Assim, não só tem sido expandida a constelação de sintomas associados a patologia cerebelosa, como se tem verificado a existência de anomalias do cerebelo em várias das principais patologias psiquiátricas. Assim, podemos considerar que os desafios futuros colocados por este novo paradigma consistem não só no aprofundamento do conhecimento científico mas tam-

bém, e em grande medida, na sua aplicação na prática clínica quotidiana.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The author have declared no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Glickstein M, Strata P, Voogd J: Cerebellum: History. *Neuroscience* 2009; 162: 549-559.
2. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy*, Cap. 6, 7ª ed. 2010. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Waxman SG, *Clinical Neuroanatomy*, Cap. 7, 26ª ed. 2009. McGraw-Hill Medical.
4. Ferro JM, Pinto F. *Semiologia Neurológica*, 2004.
5. Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive-affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-579.
6. Schmahmann, JD: Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends on Cognitive Sciences*, 1998; 2 (9): 363-371.
7. Ito M, *The Cerebellum and Neural Control* 1984, Raven Press.
8. Stoodley CJ, Schmahmann, JD: Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 2010; 46 (7): 831-844.

9. Schmahmann JD: Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16 (3): 367-378.
10. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier P, De Deyn PP, Marien P: Cerebellar neurocognition: Insights into the bottom. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008; 110: 763-773.
11. Baillieux H, De Smet HJ, Lesage G, Paquier P, De Deyn PP, Marien P: Neurobehavioral alterations in an adolescent following posterior fossa tumor resection. *The Cerebellum* 2006; 5: 289-295.
12. Daly DD, Love JG: Akinetic mutism. *Neurology* 1958; 8: 238-242.
13. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizaldo T, Arndt S, Rezal K, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hichwa R: Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Nat. Aca. Sci USA* 1996; 93: 9985-9990.
14. Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, Kennedy SH: Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *Rev Psychiatr Neurosci* 2005; 30 (3): 178-185.
15. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: Functional mapping of brain areas implicated in auditory—verbal memory function. *Brain* 1993; 116: 1-20.
16. Venkatasubramanian G: Neuroanatomical correlates of psychopathology in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2010; 52(1): 28-36.
17. Baldaçara L, Borgio J, Lacerda A, Jackowski A: O cerebelo e os transtornos psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30 (3): 281-289.
18. Bugalho P, Correa B, Viana-Baptista M: Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais – Bases Científicas e Modelos de Estudo. *Acta Médica Portuguesa* 2006; 19: 257-268.
19. Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha M, Quarantini LC, Rocha GGL, Araújo C, Oliveira I, Miranda-Scippa A, Jackowski A, Guimarães JL: Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders* 2011; 135: 305-309.
20. DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW: MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (1): 63-68.
21. Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM: MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (8): 1530-1532.
22. Hoppenbrouwers SS, Schutter DJ, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ: The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. *Brain Res Rev*. 2008 Nov;59(1): 185-200.
23. Loebner RT, Gruber SA, Cohen BM, Renshaw PF, Sherwood AR, Yurgelun-Todd DA. Cerebellar blood volume in bipolar patients correlates with medication. *Biol Psychiatry* 2002; 51(5): 370-376.
24. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP: Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2002 Apr;4(2): 80-88.
25. Pillay SS, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Lafer B, Fava M, Renshaw PF: A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Biol Psychiatry* 1997; 42 (2): 79-84.

26. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K: Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology* 2011; 80: 395-399.
27. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P: Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002;159(11): 1830-1840.
28. Smith KA, Ploghaus A, Cowen PJ, McCleery JM, Goodwin GM, Smith S, et al. Cerebellar responses during anticipation of noxious stimuli in subjects recovered from depression. *Functional magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry* 2002;181:411-415.
29. Laird A, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008; 29(6): 683-695.