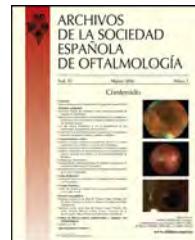




ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Revisión

Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la evaluación de los pacientes con trastorno bipolar

A. Gavín^{a,b,*}, E. García-Martín^{a,b}, J. García-Campayo^{c,d}, E. Viladés^{a,b},
E. Orduna^{a,b} y M. Satué^{a,b}

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miquel Servet, Zaragoza, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO), Zaragoza, España

^c Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Departamento de Psicología y Sociología, facultad de ciencias sociales y humanas, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2020

Aceptado el 12 de julio de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Tomografía de coherencia óptica

Capa de fibras nerviosas de la retina

Capa de células ganglionares

Swept-source

Dominio espectral

RESUMEN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental caracterizada por episodios de alteraciones extremas del humor en la que existe evidencia de presencia de neurodegeneración, determinada mediante resonancia magnética nuclear. En los últimos años, la evaluación del nervio óptico y de las capas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en enfermedades neurodegenerativas ha demostrado su utilidad como biomarcador no invasivo de diagnóstico y progresión. En pacientes con TB diversos estudios han encontrado disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina y del complejo de células ganglionares objetivables mediante OCT, lo que apoyaría la hipótesis de que el TB se trata de una enfermedad neurodegenerativa además de un proceso psiquiátrico. Por ello, el estudio neuro-oftalmológico de estos pacientes podría servir como marcador diagnóstico de esta patología. Este trabajo revisa la bibliografía reciente sobre degeneración retiniana en pacientes con TB y evalúa la capacidad de los dispositivos de OCT en la detección de degeneración neuronal que afecta a las diferentes capas de la retina en estos pacientes y su posible papel en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The use of optical coherence tomography in the evaluation of patients with bipolar disorder

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a mental disorder characterised by episodes of extremal mood changes. In recent years, some researchers found neurodegeneration in patients with BD using Magnetic Resonance Imaging. Evaluation of the optic nerve and the retinal layers using optical coherence tomography (OCT) has proved to be a useful, non-invasive tool for

Keywords:

Bipolar disorder

Optical coherence tomography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ali_gavi@hotmail.com (A. Gavín).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.07.022>

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Retinal nerve fibre layer
Ganglion cell layer
Swept-source
Spectral domain

diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases. Accordingly, a decrease in the retinal nerve fibre layer and the ganglion cell complex measured by OCT was found in patients with BD in different studies, suggesting that BD is a neurodegenerative process in addition to a psychiatric disorder. Therefore, the neuro-ophthalmological evaluation of these patients could be used as a marker for diagnosis of this disease.

This work analyses literature on retinal degeneration in bipolar disorder patients, and evaluates the ability of OCT devices in the detection of neuronal degeneration affecting the different retinal layers in these patients, and its possible role in the diagnosis and monitoring of the disease.

© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental caracterizada por períodos o episodios de alteraciones extremas del humor que afecta al estado anímico, a los pensamientos y al comportamiento de la persona. Es definida según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)* como un trastorno mental caracterizado por la presencia de un episodio maníaco (TB tipo I) o por la presencia de uno o varios episodios hipomaníacos (episodios de manía menos severos) y uno o varios episodios de depresión mayor (TB tipo II)^{1,2}.

La prevalencia es variable, entre un 0,6% (TB I) y un 0,4% (TB II) de la población, aunque hay estudios que llegan a otorgarle hasta un 5% de prevalencia³. Los episodios de manía pueden ir acompañados de síntomas psicóticos que se manifiestan generalmente como alucinaciones, delirios de grandeza o de invulnerabilidad, mientras que los síntomas psicóticos que acompañan a un episodio de depresión mayor consisten en delirios de culpa, enfermedad o muerte. Los episodios hipomaníacos no se acompañan de síntomas psicóticos⁴. La mayoría de los pacientes remiten completamente entre episodios (eutípicos), mientras que algunos de ellos alternan estados de depresión con estados de manía, denominándose cicladores rápidos si presentan al menos 4 episodios de alteración del estado de ánimo en 12 meses.

La comorbilidad es muy frecuente en estos pacientes. La mayoría de ellos presenta al menos otro trastorno psiquiátrico (como trastorno de ansiedad o abusos de sustancias) u otra enfermedad médica general, principalmente enfermedades cardiovasculares, diabetes o dislipidemia, y asocian una tasa alta de suicidio, que llega a ser 15 veces mayor que en la población general^{5,6}.

La patogenia de la enfermedad es desconocida, aunque se sabe que es multifactorial (genética, biológica y ambiental)⁷. Se han encontrado alteraciones cerebrales en los pacientes con TB estudiadas fundamentalmente mediante resonancia magnética nuclear (RM), tales como disminución en la densidad de la materia gris⁸ y alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca^{9,10}, con un agrandamiento del sistema ventricular a expensas del tercer ventrículo y el ventrículo lateral. Además, se ha encontrado un aumento del volumen del hipocampo y de la amígdala en aquellos pacientes tratados con litio respecto a aquellos sin tratamiento y a los sujetos sanos⁹.

Hay una fuerte influencia genética y niveles altos de ansiedad y estrés pueden actuar como detonante del trastorno. Actualmente, se están estudiando los factores neurológicos que pueden influir en las fluctuaciones del estado de ánimo.

El diagnóstico se realiza con base en determinados criterios clínicos, ya que actualmente no existen pruebas diagnósticas definitivas. Los criterios diagnósticos de episodio maníaco incluyen un periodo de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable, con aumento persistente de la actividad o energía, de una duración mínima de una semana. Es lo suficientemente grave como para causar un deterioro funcional significativo; además, presentará al menos 3 de los siguientes síntomas: aumento de la autoestima, disminución del sueño, aumento del habla, fuga de ideas, distracción, aumento de la actividad o agitación y participación excesiva en actividades que pueden tener consecuencias dolorosas como compras desenfrenadas o inversiones imprudentes; puede presentar síntomas psicóticos. El episodio hipomaníaco se definirá por los mismos criterios, con la diferencia de que el tiempo mínimo para diagnosticarlo es de 4 días y que no es lo suficientemente grave como para producir una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización; no se acompaña de síntomas psicóticos.

Las escalas más empleadas en nuestro medio para la valoración clínica de la enfermedad son la escala de Young (YMRS), que evalúa la manía según varios ítems, y la escala de impresión clínica global modificada para el TB (CGI-BP-M), aunque hay múltiples escalas disponibles en función de los parámetros que se quieran evaluar en cada uno de los casos (comorbilidades, fase depresiva, adaptación funcional, etc.).

El diagnóstico de TB resulta muchas veces complicado al carecer de pruebas de imagen o de laboratorio, por lo que la búsqueda de biomarcadores es prioritaria, para ayudar al diagnóstico, el seguimiento o el pronóstico de la enfermedad¹¹, hasta en el 35% de los pacientes hay un retraso diagnóstico de 10 años tras la primera consulta, generalmente por la presentación inicial en forma de depresión mayor, lo que retrasa el adecuado tratamiento. Esto supone un aumento de la frecuencia de ciclos y episodios maníacos, con un alto riesgo de suicidio.

Tomografía de coherencia óptica

La evaluación estructural del nervio óptico y de las capas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT)

ha adquirido un valor importante en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas en los últimos años (esclerosis múltiple¹²⁻¹⁵, Parkinson¹⁶⁻¹⁹, Alzheimer²⁰⁻²⁴, llegando a considerarse como un biomarcador para diagnóstico, progresión e incluso pronóstico de estas enfermedades. El complejo de células ganglionares (CCG) de la retina está formado por 3 capas retinianas diferentes: la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), donde se encuentran los axones de las células ganglionares de la retina que forman el nervio óptico; la capa de células ganglionares (GCL), donde se encuentra el soma de estas neuronas y la capa plexiforme interna (IPL), donde se encuentran sus dendritas²⁵. Dado que los axones de estas células carecen de mielina, su evaluación mediante OCT posibilita estudiarlos de manera objetiva, siendo el espesor de la CFNR un fiable marcador de daño axonal en enfermedades que causan neurodegeneración, como la esclerosis múltiple, el Parkinson o el Alzheimer^{12-22,24}.

Hasta ahora, la tecnología de OCT más utilizada era la denominada «tecnología de dominio espectral» (SD, de las siglas en inglés spectral domain). Los dispositivos basados en el SD espectral nos permiten realizar el escaneo de la retina a una velocidad de 50.000 A-scans por segundo, utilizando una longitud de onda de 840 nm. Los recientes softwares de segmentación automática han permitido además el análisis individual de las diferentes capas de la retina, aportando una valiosa información de la que no disponían los dispositivos más antiguos¹².

El último gran avance en los dispositivos de OCT es la llamada «tecnología Swept-source» (SS-OCT) o, traducido del inglés, tecnología de barrido. Mediante el rango de imagen profundo (*deep range imaging*), la SS-OCT nos permite realizar un escáner retiniano a una velocidad de 100.000 A-scans por segundo (muy superior a la tecnología SD antes descrita), usando un láser sintonizable como fuente de luz para proporcionar una longitud de onda de 1.050 nm. Este tipo de dispositivos permite analizar diferentes áreas y capas de la retina macular y peripapilar, con una alta reproducibilidad y fiabilidad²⁶. Además, permite una mayor penetración de la onda de luz, llegando a capas más profundas y a través de medios poco transparentes, lo que la hace ideal para el estudio del plexo coroideo y para la valoración de sujetos de edad avanzada con cierto grado de opacificación del cristalino²⁶.

Diversos estudios han demostrado un adelgazamiento significativo del espesor total de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁶⁻¹⁸, de Alzheimer²⁰⁻²² y esclerosis múltiple¹²⁻¹⁵, y se ha encontrado una pérdida axonal objetivada mediante OCT en otras enfermedades como la fibromialgia²⁷ o la esquizofrenia (EQZ)²⁸.

Al igual que se ha observado en las enfermedades neurodegenerativas anteriormente mencionadas, diversos estudios han demostrado una disminución del espesor de la CFNR y del CCG mediante OCT en pacientes con TB²⁹⁻³⁵.

Mehraban et al.³⁰ compararon por primera vez la CNFR de 60 ojos de 30 pacientes con TB con 60 ojos de 30 controles sanos mediante una serie de casos prospectiva. Midieron el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar mediante una OCT de SD modelo 3D OCT-1000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón) y constataron una disminución significativa del espesor medio de la CFNR y de los cuadrantes inferior, superior y nasal de los pacientes ($p=0,001$). El grupo de Kalenderoglu et al.²⁹ realizó

recientemente un estudio caso-control con 43 pacientes afectados de TB y 43 controles sanos utilizando la OCT de SD Heidelberg Engineering Spectralis (Heidelberg, Alemania), y encontró una disminución del espesor de la CFNR significativo en el cómputo global ($p=0,011$), así como una disminución significativa del volumen del GCL. Fue el único que halló además una disminución del espesor global de la CFNR en aquellos pacientes en tratamiento con ácido valproico frente a aquellos que no lo recibían. Estos resultados fueron respaldados por Khalil et al.³¹, quienes observaron, en pacientes con TB evaluados mediante OCT de SD, una disminución significativa de la CFNR en el espesor global y los cuadrantes temporal, superior e inferior y en el espesor medio de la GCC (tabla 1).

Joe et al.³² han sugerido la hipótesis de que no solo la CFNR y la GCL se ven afectadas en los pacientes con TB, sino también la coroides, debido a las disfunciones microvasculares que se presentan en esta patología. Para estudiarlo, realizó un estudio transversal en 6 pacientes con psicosis (3 con TB y 3 con EQZ) y los comparó con 18 controles sanos, sin encontrar diferencias significativas entre ellos respecto al grosor coroideo medido mediante OCT Heidelberg Spectralis, tampoco fueron encontradas diferencias en el espesor coroideo entre pacientes y controles en el estudio de Kalenderoglu et al.²⁹. Sin embargo, halló una reducción significativa del espesor total de la retina en el área macular central, interior de los 4 cuadrantes y superior externo en los pacientes (tabla 1).

Recientemente, el grupo de Bannaia et al.³³ ha realizado su estudio evaluando las capas externas de la retina. Usaron en su trabajo 25 pacientes con psicosis (TB y EQZ) y 15 controles, encontrando una disminución del espesor en todas las capas de la retina excepto en la plexiforme externa, que se vio aumentada. La disminución del espesor del resto de las capas tan solo fue significativa en la capa nuclear externa (ONL) en los sectores interno temporal y central del ojo derecho (OD) e interno y externo superiores del ojo izquierdo (tabla 1).

Nuestro propio grupo de trabajo ha realizado recientemente 2 estudios en pacientes con TB, uno mediante el OCT de SD Spectralis (Heidelberg Engineering), utilizando el protocolo Fast Macular para identificar y analizar por separado cada una de las capas de la retina y el protocolo glaucoma de la CFNR para la zona peripapilar³⁴ y otro con la tecnología Swept Source mediante la OCT Triton (Topcon Corporation, Tokio, Japón)³⁵ (fig. 1), siendo pionero en el uso de esta tecnología para evaluar sujetos con TB. En el primero de estos 2 estudios, se comparó un grupo de 30 pacientes con 80 controles sanos de similar edad y sexo, observándose una disminución de los espesores en diversos sectores y capas de la retina, así como en el espesor total del área macular, los sectores superior interno, nasal y temporal y el sector superior externo de las áreas del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS); los sectores superiores de la CNFR (fig. 2), el sector interno y el volumen macular de la GCL y el mínimo espesor central. Como hallazgo distintivo, se observó un engrosamiento significativo de la capa nuclear interna en todos los sectores externos y en los internos superior e inferior, además de un aumento significativo del volumen de esta capa nuclear interna. Este hallazgo no se había observado previamente, debido a los escasos resultados publicados utilizando software de segmentación de capas en el TB (fig. 3).

Tabla 1 – Resultado de los estudios publicados sobre OCT y trastorno bipolar

Grupo	Tipo de estudio	n	OCT	Resultados
Mehraban et al.	Caso control prospectivo	120 ojos (60 casos 60 controles)	Dominio espectral	CFNR: disminución espesor medio, cuadrantes inferior, superior y nasal GCL y espesor coroideo no evaluados
Kalenderoglu et al.	Caso control	86 (43 casos, 43 controles)	Dominio espectral	CFNR: disminución espesor global GCL: disminución volumen No diferencias significativas en espesor coroideo
Khalil et al.	Caso control	80 (40 casos, 40 controles)	Dominio espectral	CFNR: disminución espesor global y cuadrantes temporal, superior e inferior GCL: disminución media y en sector superior Espesor coroideo no evaluado
Joe et al.	Estudio transversal	24 (3 TB, 3 EQZ, 18 controles)	Dominio espectral	CFNR y GCL: no evaluados Espesor total retina: disminución área macular central, interna de los 4 cuadrantes y superior externa No diferencias significativas en espesor coroideo
Bannaia et al.	Estudio transversal	40 (5 TB, 12 EQZ, 8 trastorno esquizoafectivo, 15 controles)	Dominio espectral	Espesor total retina, CFNR, CCG, IPL, INL: disminución no estadísticamente significativa OPL: aumento en sector temporal interno de ambos ojos y de los sectores interno y externo superiores del OI ONL: disminución sector interno temporal y central del OD y de los sectores interno y externo superiores del OI
Garcia-Martin et al.	Caso control	110 (30 pacientes, 80 controles)	Dominio espectral	CFNR: disminución media y sectores temporales GCL: disminución volumen y espesor de los 4 sectores interiores maculares Espesor total retina: disminución sectores internos superior, nasal e inferior y externo superior IPL: disminución sectores internos nasal, inferior y temporal del área macular INL: aumento del volumen y del espesor en los 4 sectores externos del área macular e internos superior e inferior Espesor coroideo no evaluado
Polo et al.	Caso control	46 (23 pacientes, 23 controles)	Swept-source	CFNR disminución media, superior-temporal y superior nasal de los sectores peripapilares GCL+: disminución media, superior, supero-nasal, infero-nasal e inferior de las áreas ETDRS, disminución media, superior, superior-nasal, inferior-nasal e inferior de los 6 sectores maculares y disminución del sector nasal peripapilar GCL++: disminución infero-temporal e infero-nasal y de los sectores maculares y medio, supero-temporal, supero-nasal e infero temporal del área peripapilar Disminución del espesor total de la retina en los sectores peripapilares medio, superior temporal, superior nasal, nasal e inferior temporal y en las áreas ETDRS centro, interior-temporal, interior-nasal e interior-inferior No diferencias significativas en espesor coroideo en las áreas ETDRS ni peripapilar

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GCL: capa de células ganglionares; INL: capa nuclear interna; IPL: capa plexiforme interna; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; ONL: capa nuclear externa; OPL: capa plexiforme externa.

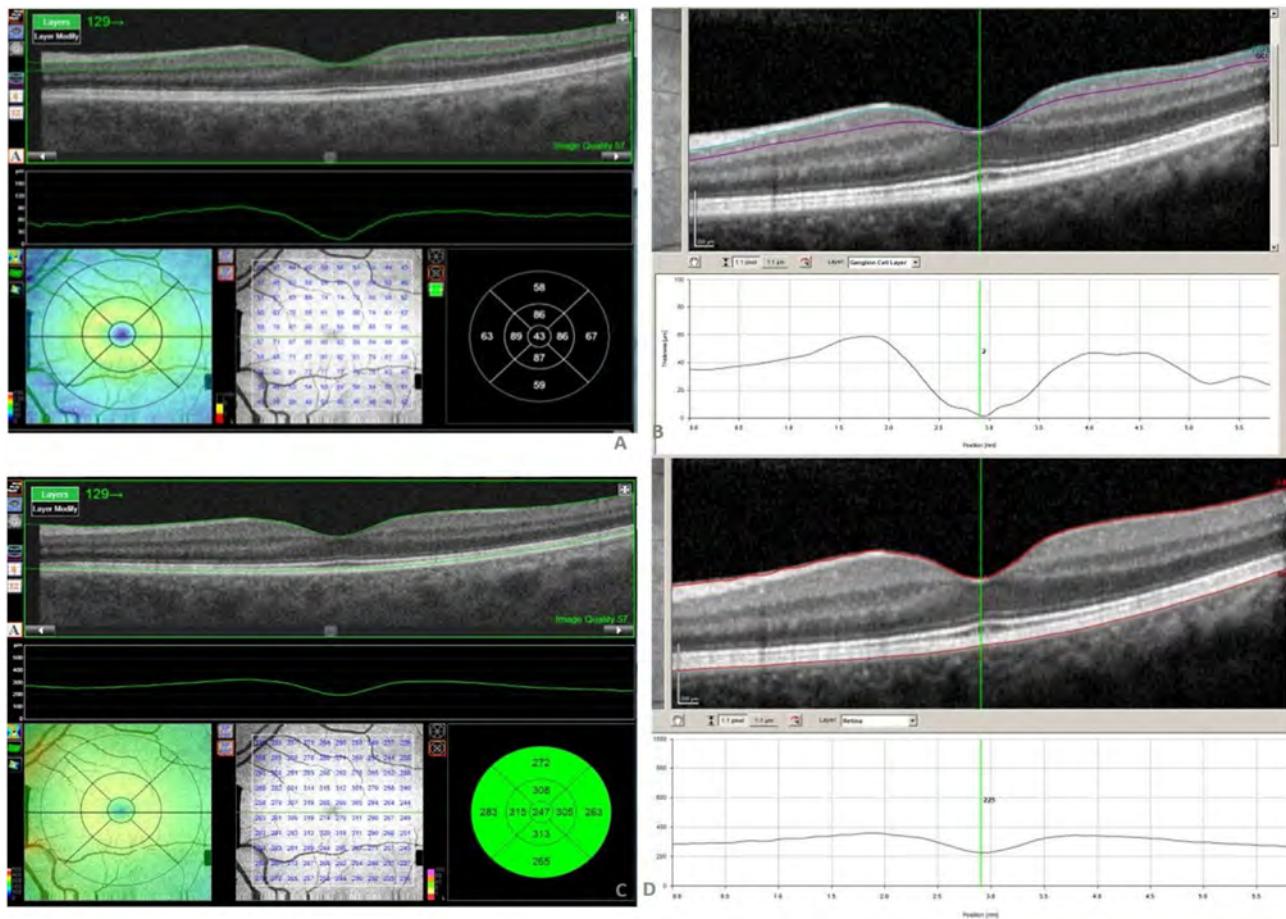


Figura 1 – Tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa de células ganglionares (A y B) y del espesor total de la retina en el área macular (C y D) del ojo izquierdo del mismo paciente medido mediante Swept- Source OCT (Triton) (A y C) y mediante OCT de dominio espectral Spectralis (B y D).

El segundo estudio realizado por nuestro grupo de trabajo comparó a 23 pacientes con diagnóstico definitivo de TB frente a 23 controles sanos de la misma edad y sexo, utilizando tecnología SS-OCT, que nos aporta más información acerca de la GCL, proporcionando los espesores del complejo GCL+ (entre la CNFR y la nuclear interna) y GCL++ (entre la membrana limitante interna y la nuclear interna). Los resultados demostraron una disminución del espesor total de la retina en el centro y las áreas temporal inferior, nasal e inferior de los sectores ETDRS; así como de las capas GCL+ y GCL++ en diferentes sectores maculares. Respecto a los sectores peripapilares, se observó una disminución del espesor completo y de la GCL++, afectando tanto a sectores temporales como nasales.

Función visual

Si los estudios acerca de la afectación estructural de la retina en pacientes con TB son escasos, aún más difíciles de encontrar son los estudios sobre función visual en este tipo de pacientes. El único publicado hasta la fecha fue realizado por nuestro grupo en 2018³⁴, evaluando la agudeza visual mediante los paneles del ETDRS, la visión cromática mediante el test Farnsworth D15 y Lanthony D15, y la sensibilidad al contraste a través del test Pelli Robson. En estos

pacientes la agudeza visual y la sensibilidad al contraste no mostraban alteraciones en comparación con los controles sanos; sin embargo, sí se observó una leve protanomalía en los resultados del test colorimétrico Lanthony. Estos resultados funcionales estaban además correlacionados de forma significativa con las alteraciones estructurales halladas en estos pacientes mediante OCT de SD.

La asociación entre las alteraciones retinianas observadas en el TB y los parámetros correspondientes a la propia enfermedad (duración, número de episodios maníacos, grado de severidad, etc.) ha demostrado resultados controvertidos. De los grupos previamente descritos, Khalil et al.³¹ encontraron una relación positiva entre el número de episodios maníacos y el espesor del sector inferior de la CFNR del OD ($p=0,034$), mientras que en el resto de las variables de espesores de la OCT no consiguieron demostrar asociación con el número de episodios maníacos, depresivos o mixtos^{30,31}. La edad de inicio de la enfermedad o la severidad de esta tampoco se han conseguido relacionar con las alteraciones retinianas, aunque los grupos de Mehrabian et al.³⁰ y Kalenderoglu et al.²⁹ encontraron una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y el espesor medio de la CFNR. Este último además halló una asociación significativa entre el número de hospitalizaciones y las escalas de evaluación clínica YMRS y

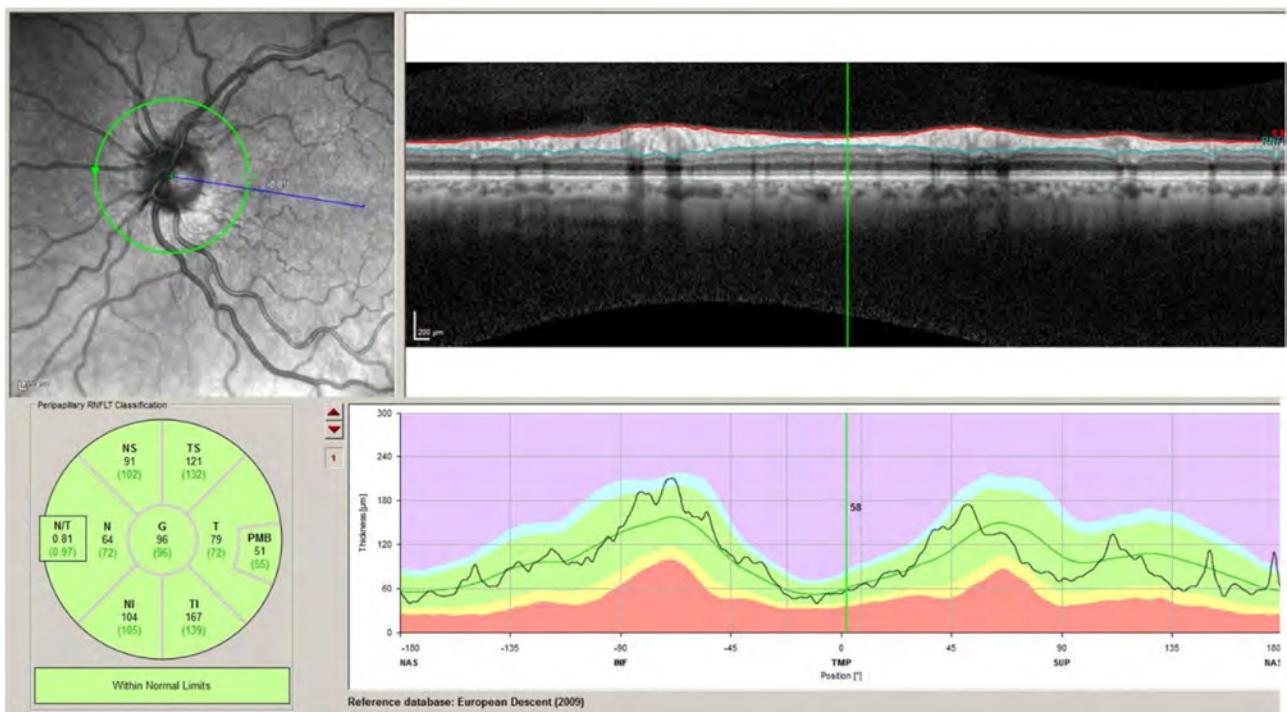


Figura 2 – Tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar realizada mediante OCT de dominio espectral Spectralis en un paciente con trastorno bipolar. G: global; N: nasal; NI: nasal inferior; NS: nasal superior; N/T: índice nasal/temporal; PMB: haz papilomacular; T: temporal; TI: temporal inferior; TS: temporal superior.

CGI, y el volumen de la GCL y la CFNR, disminuyendo los espesores de estas capas al aumentar cualquiera de los parámetros mencionados. El grupo de Bannaia et al. también relacionó las escalas de evaluación clínica con los hallazgos de la OCT³³, encontrando una correlación del adelgazamiento del epitelio pigmentario de la retina con una peor puntuación en la escala YMRS y la disminución del espesor de la ONL con peores resultados en la escala BACS (escala utilizada en EQZ), además de encontrar asociación significativa entre grados de atrofia de la ONL con un peor funcionamiento cognitivo global (**tabla 1**).

Dado que el TB no se considera a fecha de hoy una enfermedad neurodegenerativa, estos resultados observados mediante OCT han hecho plantear nuevas dudas en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, dado que a todas luces apuntan a una neurodegeneración subyacente en estos pacientes.

La hipótesis prevalente hasta ahora sugiere una disfunción catecolaminérgica con un aumento de dopamina y la implicación de procesos inflamatorios en la fisiopatología de la enfermedad, además, cada vez más se considera la implicación de alteraciones en la glía y en la microglía³⁶, como también se ha podido ver en estudios *post mortem*³⁷. Además, el aumento del neurotransmisor inhibitorio GABA se ha relacionado con la presencia de TB.

Resonancia magnética nuclear y tomografía de coherencia óptica en el trastorno bipolar

Algunos estudios previos realizados mediante RM apoyan esta hipótesis neurodegenerativa³⁸, ya que se ha encontrado una

relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y un menor tamaño del núcleo putamen izquierdo y una disminución de la sustancia gris. Estos cambios primarios en materia gris pueden reflejar una disminución del número y el tamaño de las neuronas y de la densidad de las dendritas, lo que se asocia con una plasticidad celular anormal que podría relacionarse con la progresión de la enfermedad. Benedetti y Bollettini³⁹ realizaron una revisión en la que postulaban que los pacientes con TB presentan una conectividad funcional anormal entre distintas áreas cerebrales que podría ser un núcleo de inestabilidad afectiva. El daño en la vaina de mielina produce una disrupción que disminuye la velocidad de transmisión a través de los axones, lo que alteraría la capacidad de las neuronas para comunicarse unas con otras de manera eficiente. Se ha sugerido que en el TB la neurodegeneración podría comenzar en el cuerpo de las células ganglionares y posteriormente extenderse a sus axones y dendritas, lo que justificaría la precoz afectación de la GCL (CCG) en estos pacientes respecto a la CFNR y su fuerte correlación con parámetros propios de la enfermedad.

Se ha observado en pacientes con neurodegeneración por demencia que la pérdida de GCL se asocia con la reducción del volumen de sustancia gris cerebral, mientras que pérdida de espesor de la CFNR y la IPL reflejan la reducción de volumen de la sustancia blanca; aunque solo se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el volumen de sustancia gris y el grosor de IPL y GCL en los lóbulos temporal y occipital⁴⁰. También se ha relacionado en pacientes psicóticos³³ que una disminución del espesor total de la retina

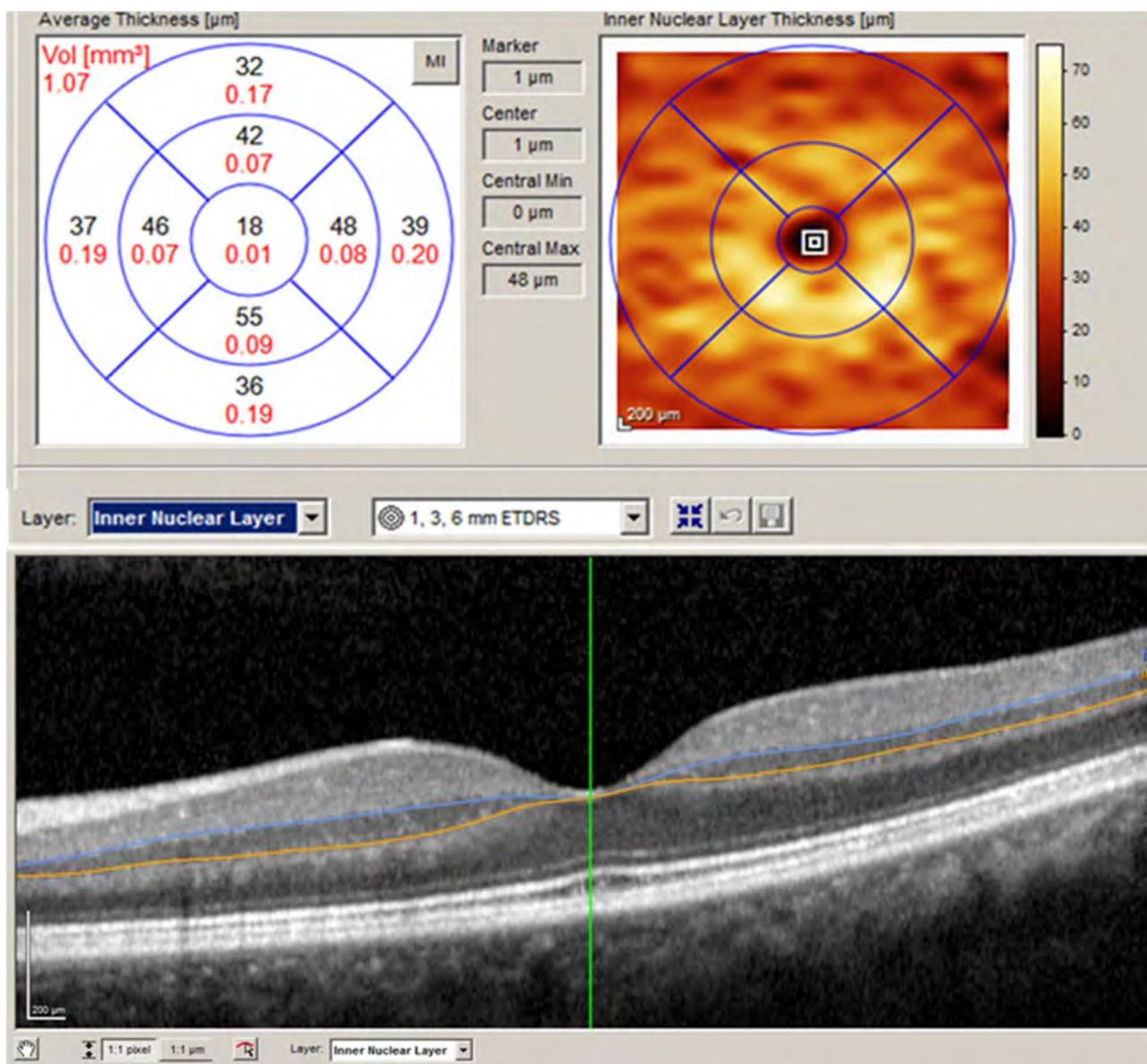


Figura 3 – Tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa nuclear interna realizada mediante OCT de dominio espectral Spectralis de un paciente con trastorno bipolar.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Vol: volumen.

se asocia con un menor volumen cerebral total, mientras que una disminución en la ONL en algunos sectores se correlaciona también con un menor volumen cerebral global y además con una disminución del volumen de la sustancia blanca.

La influencia de la medicación^{36,41} en las diferencias en volúmenes cerebrales ha sido significativa en aquellos pacientes en tratamiento con litio, encontrando estos un mayor volumen total, del hipocampo y de la amígdala respecto a aquellos que no toman litio e incluso a sujetos sanos. No se han encontrado diferencias en cuanto al uso de otras medicaciones en pacientes con TB, aunque sí en el uso de ácido valproico⁴² en la epilepsia, donde se ha encontrado una disminución del volumen del lóbulo parietal, del volumen cerebral total y de la sustancia blanca en aquellos sujetos en

tratamiento con esta sustancia, habitualmente usada en las fases maníacas de los pacientes con TB.

En sujetos sanos se ha encontrado una asociación lineal medida mediante RM entre la corteza visual primaria (área 17 de Broadman [BA17]) y el espesor macular en la OCT, pudiendo predecir la variación de volumen de la BA17 en función del espesor macular, relacionado con las variaciones por la edad⁴³.

Por otro lado, las alteraciones halladas en la retina de pacientes con TB no han sido observadas en pacientes con depresión mayor aislada, en los cuales parece ser que la estructura retiniana medida mediante OCT está intacta⁴⁴. Este hecho fortalece la hipótesis de la neurodegeneración en el TB y establece una diferencia fisiopatológica más entre este trastorno y la depresión mayor aislada. Sin embargo, a día de hoy

son muy pocos los estudios publicados sobre TB como para poder establecer hipótesis consistentes acerca de un posible origen neurodegenerativo de este trastorno.

Electrorretinograma en el trastorno bipolar

El electrorretinograma (ERG) ha sido la primera herramienta oftalmológica en la que repetidamente se han encontrado alteraciones en pacientes con TB y otras enfermedades psiquiátricas como EQZ o depresión mayor, incluso se ha observado una disminución de la respuesta de los bastones en forma de una menor amplitud y aumento de la latencia de la onda b en sujetos sanos de alto riesgo genético (descendientes de pacientes con TB)^{45,46}. Se ha postulado que estas alteraciones se deben a la enzima glucógeno sintetasa cinasa-3^{47,48}, molécula implicada en la regulación neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, y que presenta una desregulación en estos pacientes.

Vasculatura retiniana en el trastorno bipolar

La exploración oftalmológica resulta útil para evaluar a pacientes con TB, no solo por los hallazgos encontrados en el análisis de la OCT, sino también por la imagen de la vasculatura retiniana como representación de la cerebral, y evaluada mediante imágenes de retinografía.

Es sabido que los pacientes con TB presentan una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares; por ello, el grupo de Naiberg et al.⁴⁹ decidió estudiar la vasculatura retiniana de adolescentes con TB y compararla con sujetos sanos; sin embargo, no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la ratio arterio-venosa y los calibres de la arteria central de la retina y de la vena central de la retina. Como limitación en su estudio presentaban un tamaño muestral pequeño ($n = 30$) y tan solo se utilizaron adolescentes, con una edad media de $17,97 \pm 1,86$ años.

Siguiendo la misma teoría de una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con TB y esquizofrénicos respecto a la población general, y con la evidencia de que estos presentan una disfunción microvascular generalizada, el grupo de Appaji et al. ha publicado recientemente diversos trabajos⁵⁰⁻⁵³ en los que analizan la vasculatura retiniana en pacientes con TB para compararla con la de sujetos sanos y para correlacionarla con el resto de alteraciones que presentan estos pacientes, mediante la exploración del fondo de ojo como aproximación no invasiva del estado de la vasculatura cerebral. Estos trabajos se basan en el conocimiento⁵⁰ de que la microvasculatura de la retina comparte origen embriológico y presenta características morfológicas y fisiológicas comunes. Exploraron las alteraciones en 100 pacientes con EQZ, 100 con TB y 100 voluntarios sanos, excluyendo a todos aquellos que presentaran hipertensión arterial, diabetes, accidente cardiovascular previo o antecedentes de cirugía o traumatismo ocular. Encontraron una diferencia significativa en el diámetro entre las arteriolas y las vénulas entre pacientes y sanos, siendo las primeras más estrechas y las segundas más planas en los pacientes, y siendo esta diferencia significativa entre pacientes con EQZ y con TB, con mayor alteración en TB⁵⁰.

En la misma línea, sugieren que tanto unas vénulas más anchas como unas arterias más estrechas se asocian con

defectos cognitivos en adultos con EQZ y TB, de la misma forma que lo hace la vasculatura cerebral⁵¹.

Con los mismos grupos de pacientes y controles analizaron las distintas trayectorias de los vasos de la retina para relacionarlas con el espesor de la CFNR, que como ya hemos visto es un marcador fiable de alteraciones cerebrales⁵². Se basaron en el trabajo de Yamashita et al.⁵⁴, que estudiaron el ángulo que forman las principales arterias y venas infratemporales con las supratemporales y el cual relacionó con los picos de espesor de la CFNR peripapilar, viendo que esto se correlacionaba con el análisis de espesor de la CFNR por sectores de manera positiva en algunos de ellos y negativa en otros, pero de manera estadísticamente significativa. Appaji et al.⁵² determinaron que los pacientes con TB presentan una trayectoria de las arterias retinianas más plana y amplia y la curva de sus brazos estaba más alejada de la fóvea que en los sujetos sanos, lo que se asocia a una disminución del espesor de la CNFR. Sin embargo, no encontraron correlación entre las variables clínicas de duración de la enfermedad, la edad de inicio, la puntuación en las escalas clínicas (YMRS) o el tratamiento con antipsicóticos y la trayectoria de las arterias y venas.

La tortuosidad vascular en los vasos retinianos de estos pacientes también ha sido evaluada⁵³ por considerarse incluso más estable que los calibres, ya que no se ve influida por las variaciones del pulso. El resultado en este caso fue un aumento en los pacientes con TB y EQZ del índice de tortuosidad arteriolar respecto a sujetos sanos y de pacientes con TB respecto a pacientes con EQZ, algo que ellos mismos no han sido capaces de explicar.

En los últimos años ha surgido el estudio de la vasculatura de la retina mediante el uso de la angiografía asociada a la OCT, lo que se denomina angio-OCT. Es un nuevo método no invasivo en el cual se puede visualizar la vasculatura en 3 dimensiones sin necesidad de inyectar contraste. Se basa en la detección de movimiento de las partículas (los hematíes dentro de los vasos) y la adquisición de imágenes de OCT repetidas en la misma zona, lo que permite localizar y mostrar los vasos sanguíneos. Sus primeras indicaciones se han centrado en el estudio de la neovascularización coroidea y otras enfermedades que afectan específicamente a la retina (como la retinopatía diabética o las obstrucciones venosas), pero ya se está comenzando a utilizar en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas^{55,56}, si bien hasta la fecha no se ha publicado ninguna investigación sobre su aplicación en el TB.

Conclusiones

El TB es una enfermedad neurodegenerativa que provoca alteraciones estructurales en el cerebro. La búsqueda de biomarcadores de la enfermedad a través de diferentes exámenes oftalmológicos (ERG, retinografía, OCT) realza la utilidad de la exploración oftalmológica como puerta al cerebro y determina la necesidad de encontrar un medio seguro, rápido y fiable como es la OCT, capaz de observar y cuantificar estas alteraciones.

Hasta ahora solo había sido posible evaluar el daño cerebral *in vivo* mediante RM y en estudios *post mortem*. El estudio mediante OCT nos permite evaluar de manera inocua, no

invasiva, rápida y eficaz el proceso neurodegenerativo de estos pacientes, valorando la afectación neuronal retiniana que se correlaciona con la afectación neuronal cerebral. Serían necesarios estudios longitudinales para establecer la posible correlación entre la pérdida de células ganglionares de la retina y la progresión de la enfermedad y determinar el posible papel de los parámetros retinianos como biomarcador diagnóstico y de progresión en el TB. Esto permitiría realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad para aplicar terapias precozmente en estos pacientes y así minimizar el número de episodios, frenar el curso de la enfermedad o mejorar la calidad de vida de los pacientes y familiares. Actualmente, hay pocos resultados sobre la influencia del tratamiento del TB con litio o antipsicóticos y alteraciones en la OCT; sin embargo, los hallazgos encontrados en estudios mediante RM en los que se ha visto que estos medicamentos influyen en los volúmenes totales y de materia gris cerebrales hacen presuponer que se pueden encontrar variaciones en la OCT en función de los tratamientos de los pacientes, lo que podría favorecer si fuera significativo el uso de la OCT como monitorización de la respuesta al tratamiento y ayudaría a comprender los cambios cerebrales que se producen con relación a este.

Su uso frente al de la RM, habitualmente utilizada para evaluación de esta enfermedad, permitiría una evaluación más rápida y con menor coste, por lo que podría ser utilizada de manera rutinaria permitiendo una monitorización precisa de la progresión.

La retinografía y el reciente uso de la angiografía mediante OCT como evaluación del sistema vascular cerebral abre nuevas puertas al estudio de las enfermedades psiquiátricas a través de la exploración oftalmológica. La correlación entre estos hallazgos y los encontrados en las OCT podría aportar un valor añadido a todos los estudios realizados hasta la fecha.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte mediante las ayudas Juan Rodés JR17/00010, PI17/01726 (Instituto de Salud Carlos III).

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tiene conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. En: fifth edition (DSM5). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.*
- Brenner CJ, Shyn S. Diagnosis and management of bipolar disorder in primary care A DSM-5 update. *Med Clin NA.* 2014;98:1025-48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.004>.
- Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:90-100, <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.180>.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, et al. Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry.* 2003;44:263-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00089-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00089-0).
- Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6:368-73, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00138.x>.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A metaanalysis. *Br J Psychiatry.* 1997;170:205-28, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.170.3.205>.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381:1654-62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7).
- Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22:6-9, <http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000007>.
- Peter F, Andrea S, Nancy A. Forty years of structural brain imaging in mental disorders: Is it clinically useful or not? *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:179-86.
- Gildengers AG, Chung KH, Huang SH, Begley A, Aizenstein HJ, Tsai SY. Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16:617-23, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12204>.
- Moorhead TWJ, Mckirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62:894-900, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.005>.
- Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16:797-812, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8).
- Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:8344-9, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-10362>.
- Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Bambo MP, Fuertes MI, Ara JR, et al. Relationship between visual dysfunction and retinal changes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2016;11:e0157293, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157293>.
- Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: A cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15:574-84, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00068-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00068-5).
- Mailankody P, Lenka A, Pal PK. The role of optical coherence tomography in Parkinsonism: A critical review. *J Neurol Sci.* 2019;403:67-74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.06.009>.
- Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:40-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.023>.
- Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM, et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina.* 2014;34:971-80, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000028>.
- Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e009658, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009658>.

20. Den Haan J, Csinscik L, Parker T, Paterson RW, Slattery CF, Foulkes A, et al. Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:62, <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-019-0516-x>.
21. Cabrera D, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of retinal biomarkers in Alzheimer's disease using optical coherence tomography: Recent insights, challenges, and opportunities. *J Clin Med.* 2019;8:996, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8070996>.
22. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3043-51, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.13-13629>.
23. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis progression prognosis of neurodegenerative diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8503859, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8503859>.
24. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond).* 2017;31:1034-41, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.23>.
25. Muthu U, Bonnemaijer PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Neurobiology of aging retinal neurodegeneration and brain MRI markers: The Rotterdam study. *Neurobiol Aging.* 2017;60:183-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003>.
26. Satue M, Gavin A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, et al. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in healthy population. *Jpn J Ophthalmol.* 2019;63:165-71, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-018-00647-2>.
27. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS One.* 2016;11: e0161574, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161574>.
28. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezon L, Lopez-Antón R, Santabarbara J, de la Cámara C, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res.* 2015;229(1-2):230-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.028>.
29. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry.* 2016;67:66-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2016.02.005>.
30. Mehrabian A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254:365-71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-015-2981-7>.
31. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;218:115-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.055>.
32. Joe P, Ahmad M, Riley G, Weissman J, Smith RT, Malaspina D. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness. *Psychiatry Res.* 2018;263:158-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.011>.
33. Bannaia D, Lizanoa P, Kasettyc M, Lutza O, Zena V, Sarvodea S, et al. Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2020;299:11106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2020.111061>.
34. Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, et al. Visual function retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina.* 2018;39:2012-22, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002252>.
35. Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, et al. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond).* 2018;33:549-56, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0261-6>.
36. Falkai P, Schmitt A, Andreasen N. Forty years of structural brain imaging in mental disorders: Is it clinically useful or not? *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:179-86.
37. Savitz J, Price J, Drevets W. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42:132-47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.008>.
38. Frey B, Zunta-Soares G, Caetano S, Nicoletti M, Hatch J, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:717-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.015>.
39. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22:338-41, <http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000007>.
40. Ong Y, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett.* 2015;584:12-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.010>.
41. Germaná C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, et al. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:481-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01582.x>.
42. Pardoe HR, Berg AT, Jackson GD. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology.* 2013;80:1895-900, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318292a2e5>.
43. Jorge L, Canário N, Quental H, Bernardes R, Castelo-Branco M. Is the retina a mirror of the aging brain? Aging of neural retina layers and primary visual cortex across the lifespan. *Front Aging Neurosci.* 2020;11:1-12, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2019.00360>.
44. Sonmez I, Kosger F, Aykan U. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Noro Psikiyat Ars.* 2017;54:62-6, <http://dx.doi.org/10.5152/npa.2015.10115>.
45. Gagné AM, Moreau I, St-Amour I, Marquet P, Maziade M. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophr Res.* 2019;S0920-9964:30242-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.021>.
46. Hébert M, Gagné AM, Paradis ME, Jomphe V, Roy MA, Mérlette C, et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67:270-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.016>.
47. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu JM. Glycogen synthase kinase-3 overexpression replicates electroretinogram anomalies of offspring at high genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2014;76:93-100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.035>.
48. Beaulieu JM. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37:7-16, <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.110011>.

49. Naiberg MR, Hatch JK, Selkirk B, Fiksenbaum L, Yang V. Retinal photography: A window into the cardiovascular-brain link in adolescent bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;218:227–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.066>.
50. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath CV, Jacob A, et al. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain. *Bipolar Disord.* 2019;21:634–41, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12779>.
51. Appaji A, Nagendra B, Maria D, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Relation between retinal vascular abnormalities and working memory impairment in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Asian J Psychiatr.* 2020;49:101942, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101942>.
52. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Examination of retinal vascular trajectory in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73:738–44, <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12921>.
53. Appaji A, Nagendra B, Maria D, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Retinal vascular tortuosity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2019;212:26–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.020>.
54. Yamashita T, Asaoka R, Tanaka M, Kii Y, Yamashita T, Nakao K, et al. Relationship between position of peak retinal nerve fiber layer thickness and retinal arteries on sectoral retinal nerve fiber layer thickness. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5481–8, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-11008>.
55. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M, et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:4115–22, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-23230>.
56. Wu J, Zhang X, Azhati G, Li T, Xu G, Liu F. Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.1438> [Epub ahead of print].