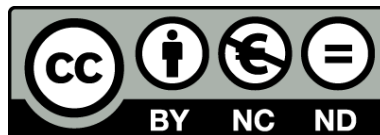




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Correlatos neurobiològics de la Teràpia Electroconvulsiva en pacients con Trastorno Depresivo Mayor: estudio de neuroimagen multimodal

Marta Cano Català



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Correlatos neurobiológicos de la Terapia  
Electroconvulsiva en pacientes con Trastorno  
Depresivo Mayor: estudio de neuroimagen multimodal

---

Tesis presentada por

**Marta Cano Català**

Para obtener el título de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

**Carles Soriano Mas**

**José Manuel Menchón Magriña**

**Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional**

Neurociencias Clínicas y Experimentales

Grupo en Psiquiatría y Salud Mental

Departamento de Ciencias Clínicas

Facultad de Medicina

Universidad de Barcelona

**2018**







L'Hospitalet de Llobregat, 12 de septiembre de 2018

Los directores:

**Carles Soriano Mas**

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Bellvitge

**José Manuel Menchón Magriña**

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Bellvitge

Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona

CERTIFICAN que han guiado y supervisado la tesis doctoral titulada “**Correlatos neurobiológicos de la Terapia Electroconvulsiva en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor: estudio de neuroimagen multimodal**” y que esta cumple con los requisitos para su defensa para la obtención del título de doctor.



“La ciencia más útil es aquella  
cuyo fruto es el más comunicable”

**Leonardo Da Vinci**





*There's nothing holding me back*







# Tabla de contenidos

Preámbulo.....	17
Agradecimientos.....	21
<i>Acknowledgements</i> .....	21
Lista de Abreviaciones.....	22
Lista de Tablas y Figuras.....	25
<b>1. Introducción.....</b>	<b>29</b>
1.1. Depresión .....	29
1.1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad.....	29
1.1.2. Características clínicas y de diagnóstico.....	30
1.1.3. Correlatos neurales de la depresión.....	32
1.1.4. Tratamiento farmacológico antidepresivo.....	36
1.1.5. Terapia cognitivo-conductual .....	37
1.1.6. Depresión Resistente al Tratamiento.....	38
1.2. Terapia Electroconvulsiva.....	39
1.2.1. Aplicación de la terapia electroconvulsiva.....	40
1.2.2. Eficacia .....	42
1.2.3. Efectos secundarios cognitivos.....	43
1.2.4. Terapia Electroconvulsiva y Neuroimagen.....	43
1.2.4.1. Hallazgos neurofuncionales .....	43
1.2.4.2. Hallazgos neuroestructurales.....	46
1.2.4.3. Hallazgos neurometabólicos .....	48
1.2.5. Modo de acción de la TEC .....	51
1.2.5.1. Colocación de los electrodos .....	54

1.3. Fundamentos para la realización de los estudios.....	55
1.3.1. Estudio 1.....	55
1.3.2. Estudio 2.....	57
1.3.3. Estudio 3.....	57
<b>2. Objetivos e Hipótesis.....</b>	<b>61</b>
2.1. Estudio 1.....	61
2.2. Estudio 2.....	62
2.3. Estudio 3.....	62
<b>3. Métodos.....</b>	<b>67</b>
3.1. Participantes.....	67
3.2. Terapia Electroconvulsiva.....	68
3.3. Protocolo de los estudios.....	69
3.4. Principios de la resonancia magnética.....	69
3.4.1. Conectividad funcional en estado de reposo.....	70
3.4.2. Morfometría cerebral longitudinal.....	71
3.4.3. Espectroscopia por resonancia magnética.....	72
3.5. Análisis de trayectoria.....	72
<b>4. Resultados.....</b>	<b>77</b>
4.1. Estudio 1.....	79
4.2. Estudio 2.....	95
4.3. Estudio 3.....	111
<b>5. Discusión.....</b>	<b>137</b>
5.1. Estudio 1.....	137
5.2. Estudio 2.....	142
5.3. Estudio 3.....	149

5.4. Discusión general .....	153
5.5. Limitaciones.....	162
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>167</b>
<b>6. Conclusions .....</b>	<b>170</b>
<b>7. Perspectivas de futuro .....</b>	<b>175</b>
<b>8. Resumen .....</b>	<b>179</b>
<b>8. Summary.....</b>	<b>179</b>
Lista de referencias .....	199
Curriculum Vitae .....	217





# Preámbulo

La presente tesis ha sido desarrollada en el marco del Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional de la Universidad de Barcelona. El trabajo se ha realizado en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge, que forma parte del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Barcelona y del grupo de investigación en Psiquiatría y Salud Mental del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL, acrónimo catalán). Asimismo es un grupo de investigación consolidado de la Generalitat de Cataluña (2017SGR1247) y forma parte del Centro de Investigación en Salud Mental (CIBERSAM) del Instituto de Salud de Carlos III.

El financiamiento personal que ha permitido el desarrollo de la presente tesis incluye: una ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU13/02141) otorgada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, una ayuda para estancias de investigación en el extranjero concedida por la Universidad de Barcelona y un premio otorgado por *Partners Healthcare* con el objetivo de llevar a cabo una estancia en el Hospital General de Massachusetts - Facultad de Medicina de Harvard. Durante el desarrollo de la tesis, se han realizado dos estancias en el Hospital General de Massachusetts - Facultad de Medicina de Harvard de 8 meses de duración bajo la supervisión del Dr. Joan Camprodon.

La presente tesis incluye dos artículos publicados en revistas revisadas por pares de alto impacto y un artículo enviado para su revisión. Se ha escrito de acuerdo con las especificaciones indicadas por la Universidad de Barcelona y es presentada con el

objetivo de optar al título de Doctor Internacional. Los directores de tesis son el Dr. Carles Soriano Mas y el Dr. José Manuel Menchón Magriña.

Con respecto a la estructura de la tesis, después de una introducción general sobre la depresión y la terapia electroconvulsiva, se exponen los fundamentos para la realización de la presente tesis, los objetivos e hipótesis y los métodos. A continuación, los resultados de los tres artículos son presentados en el siguiente orden:

1. *Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study.* **Cano M**, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, Contreras-Rodríguez O, Camprodon J, de Arriba-Arnau A, Hernández-Ribas R, Pujol J, Soriano-Mas C, Menchón JM. *Brain Stimulation*. 2016 Jan-Feb 9(1): 65-71. D1. F.I.: 6.12.
2. *Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study.* **Cano M**, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, de Arriba-Arnau A, Gálvez V, Urretavizcaya M, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Translational Psychiatry*. 2017 Feb 7(2): e1023. Q1. F.I.: 4.691.
3. *Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression.* **Cano M**, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R, Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Camprodon JA.  
(Enviado)

En la parte final de la tesis se presenta la discusión, las conclusiones (también escritas en inglés) y se plantean diversos puntos de especial interés para seguir con la línea de investigación de la presente tesis. Finalmente, se adjunta un resumen en inglés y una lista de referencias.

Paralelamente, la actividad investigadora desarrollada a lo largo de estos años de formación ha dado lugar a otros trabajos científicos resultado de la colaboración en otros proyectos de investigación:

1. *Structural covariance of neostriatal and limbic regions in patients with obsessive-compulsive disorder.* Subirà M, **Cano M**, de Wit SJ, Alonso P, Cardoner N, Hoexter MQ, Kwon JS, Nakamae T, Lochner C, Sato JR, Jung WH, Narumoto J, Stein DJ, Pujol J, Mataix-Cols D, Veltman DJ; OCD Brain Imaging Consortium, Menchón JM, van den Heuvel OA, Soriano-Mas C. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 2016 Mar 41(2): 115-123. D1. F.I.: 5.182.
2. *Emotion regulation and excess weight: impaired affective processing characterized by dysfunctional insula activation and connectivity.* Steward T, Picó-Pérez M, Mata F, Martínez-Zalacaín I, **Cano M**, Contreras-Rodríguez O, Fernández-Aranda F, Yucel M, Soriano-Mas C, Verdejo-García A. *PLoS One.* 2016 Mar 11(3): e0152150. Q1. F.I.: 2.766.
3. *Altered functional connectivity of the subthalamus and the bed nucleus of the stria terminalis in obsessive-compulsive disorder.* **Cano M**, Alonso P, Martínez-Zalacaín I, Subirà M, Real E, Segalàs C, Pujol J, Cardoner N, Menchón JM, Soriano-Mas C. *Psychological Medicine.* 2018 Apr 48(6): 919-928. D1. F.I.: 5.475.

4. *Visceral adiposity and insular networks: associations with food craving.* Contreras-Rodríguez O, **Cano M**, Vilar-López R, Rio-Valle JS, Verdejo-Román J, Navas J, Martín-Pérez C, Fernández-Aranda F, Menchón JM, Soriano-Mas C, Verdejo-García A. *International Journal of Obesity*. 2018 Aug. Q1. F.I.: 5.151. (En prensa)

Finalmente, se debe mencionar que todos los resultados de la presente tesis han sido presentados en diversos congresos nacionales e internacionales tanto en formato poster como en formato de presentación oral: 26<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress, 2013, Barcelona; 27<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress, 2014, Berlín; 68<sup>a</sup> Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia, 2016, Barcelona; 30<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress, 2017, París; 2<sup>nd</sup> International Brain Stimulation Conference, 2017, Barcelona; 6<sup>a</sup> Edición del Laboratorio de Ideas del CIBERSAM, 2018, Cádiz; 72<sup>a</sup> Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia, 2018, Barcelona.

# **Agradecimientos**

## ***Acknowledgements***

En primer lloc, vull agrair al Dr. Menchón per haver-me brindat la possibilitat de treballar en el seu equip de recerca. D'altra banda, m'agradaria agrair el recolzament incondicional del Carles. Gràcies per ensenyar-me a enfrontar-me a les derrotes i gaudir amb mi de les victòries. Gràcies per ser més que un director de tesis, gràcies per ser el meu mentor i, sense més, "gràcies per permetre'm el luxe de dirigir-me a tu com a Carles". A més, vull estendre la meva gratitud al Dr. Cardoner, el qual ha esdevingut un complement indispensable en la meva trajectòria professional.

També m'agradaria donar les gràcies a totes les persones del Servei de Psiquiatria del Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL que han estat presents al llarg d'aquest viatge. En especial a ti Eva i a tots els meus companys del Laboratori de Neuroimatge, Mònica, Andrés, Maria Picó, Maria Sunyol, Inés, Marta, Esther, Clara, Trevor, Oren, Víctor i Asier. Però, sobretot, gràcies al Nacho i a l'Auria, a l'Auria i al Nacho, simplement per ser el meus amics. I, en especial, no m'agradaria perdre aquesta oportunitat per agrair al Nacho tot el temps dedicat al meu costat. Una gran part d'aquesta tesis és també teva.

Of course, part of this thesis is from the time I spent at the Martinos Center. Primer vull agrair al Dr. Camprodon per haver-me guiat durant aquesta etapa. I also want to thank Erik for his support during this time.

Por último, gracias a mis padres y a mi hermana por ser y dejarme ser.

# Lista de Abreviaciones

<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>Abl</b>	Amígdala Basolateral
<b>ADT</b>	Antidepresivos Tricíclicos
<b>Amí</b>	Amígdala
<b>Asf</b>	Amígdala Superficial
<b>Asf/cm</b>	Amígdala Superficial/Centromedial
<b>AVAD</b>	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
<b>BIL</b>	Bilateral
<b>BOLD</b>	<i>Blood-Oxygenation Level Dependent</i>
<b>CCA</b>	Corteza Cingulada Anterior
<b>CCAd</b>	Corteza Cingulada Anterior Dorsal
<b>CCAr</b>	Corteza Cingulada Anterior Rostral
<b>CCAsg</b>	Corteza Cingulada Anterior Subgenual
<b>CCP</b>	Corteza Cingulada Posterior
<b>CF</b>	Conectividad Funcional
<b>CMF</b>	Corteza Mediofrontal
<b>COF</b>	Corteza Orbitofrontal
<b>CORE</b>	<i>Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy</i>
<b>CPF</b>	Corteza Prefrontal
<b>CPFDL</b>	Corteza Prefrontal Dorsolateral
<b>CPFDM</b>	Corteza Prefrontal Dorsomedial
<b>CPFVM</b>	Corteza Prefrontal Ventromedial

<b>Cpm</b>	Corteza Premotora
<b>Cr</b>	Creatina
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DALY</b>	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
<b>DRT</b>	Depresión Resistente al Tratamiento
<b>DSM-5</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5<sup>th</sup> ed.</i>
<b>DSM-IV-TR</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4<sup>th</sup> ed. text revised</i>
<b>ECS</b>	Estimulación por Electroshock
<b>EMT</b>	Estimulación Magnética Transcraneal
<b>ENV</b>	Estimulación del Nervio Vago
<b>ERM</b>	Espectroscopia por Resonancia Magnética
<b>GD</b>	Giro Dentado
<b>Glu/Gln</b>	Glutamato/Glutamina
<b>Hc</b>	Hipocampo
<b>Ht</b>	Hipotálamo
<b>IMAO</b>	Inhibidores de la Monoamino-Oxidasa
<b>Ins</b>	Insula
<b>IRND</b>	Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Dopamina
<b>IRNS</b>	Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina
<b>ISRS</b>	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
<b>LTM</b>	Lóbulo Temporal Medial
<b>MEG</b>	Magnetoencefalografía
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NAA</b>	N-acetil-aspartato



<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>par</b>	Corteza Parietal
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RMf</b>	Resonancia Magnética Funcional
<b>SG</b>	Sustancia Gris
<b>TC</b>	Terapia Cognitiva
<b>TCC</b>	Terapia Cognitivo-Conductual
<b>TDM</b>	Trastorno Depresivo Mayor
<b>TEC</b>	Terapia Electroconvulsiva
<b>tencef</b>	Tronco del Encéfalo
<b>TEP</b>	Tomografía por Emisión de Positrones
<b>UN</b>	Unilateral Derecha

# Lista de Tablas y Figuras

## CAJAS

Caja 1. ....	31
--------------	----

## TABLAS

Tabla 1. ....	35
Tabla 2. ....	45
Tabla 3. ....	48
Tabla 4. ....	51

## FIGURAS

Figura 1. ....	33
Figura 2. ....	35
Figura 3. ....	40
Figura 4. ....	41
Figura 5. ....	161







# 1. Introducción

## 1.1. Depresión

*Una mujer de 55 años que se siente incapaz de realizar su labor como profesora. Un hombre de 34 años que realiza una sobreingesta medicamentosa. Una mujer de 65 años que abandona sus actividades habituales. Un hombre de 58 años con tendencia a la irritabilidad mantenida.* Todas estas personas pueden sufrir de depresión, una de las condiciones médicas más comunes, aunque también una de las más difíciles de tratar. En esta sección se presenta una revisión de los principales aspectos de la enfermedad y de su tratamiento actual, con especial énfasis en la terapia electroconvulsiva.

### 1.1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad

El riesgo de experimentar un trastorno depresivo a lo largo de la vida es de aproximadamente un 10,8% en la población general (Lim y cols., 2018), convirtiendo tal condición en la tercera causa principal de discapacidad en el mundo (Organización Mundial de la Salud, 2008), afectando a más de 300 millones de personas (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Cabe destacar que la depresión puede convertirse en una enfermedad de curso crónico para muchos de los pacientes que la padecen. En este sentido, una reciente revisión sistemática (Hardeveld y cols., 2010) ha reportado una alta recurrencia de los episodios depresivos (60% después de 5 años, 67% después de 10 años y 85% después de 15 años).

Asimismo, la depresión causa una discapacidad sustancial en el funcionamiento diario, alteración que correlaciona con la severidad de la clínica depresiva (Daly y cols., 2010). En ausencia de una intervención terapéutica exitosa, los episodios sucesivos se presentan con una frecuencia y una intensidad crecientes, en tanto que los periodos de normalidad se van haciendo más breves (Keller y cols., 1983).

Además, los pacientes con depresión tienen un riesgo relativo de mortalidad 1,81 veces mayor que la población general (Cuijpers y Smit, 2002). Si bien el riesgo de muerte por suicidio es 24 veces mayor en los pacientes que padecen depresión (Osby y cols., 2001), otras causas indirectas tales como las enfermedades cardiovasculares también contribuyen a este incremento en el riesgo de mortalidad (Melchior y cols., 2010).

A pesar de esta realidad, un importante número de pacientes que padecen depresión no recibe un diagnóstico y un tratamiento apropiados.

### **1.1.2. Características clínicas y de diagnóstico**

La depresión, y en concreto el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se caracteriza por la persistencia de pensamientos y emociones negativas que perturban el estado de ánimo, la cognición, la motivación y la conducta del paciente. La Caja 1 describe los criterios diagnósticos actuales del TDM de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª Edición (DSM-5, acrónimo inglés) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

Es necesario mencionar que tales criterios representan un simple consenso acerca de los signos y síntomas principales del trastorno depresivo y, por tanto, pueden llegar a ser, en cierta medida, arbitrarios. En este sentido, los individuos afectados muestran una amplia variabilidad en los signos y síntomas que presentan.

Caja 1. Criterios diagnósticos del TDM de acuerdo con el DSM-5

- A. *Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas casi todos los días y representan un cambio del funcionamiento previo: al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.*
1. *Estado de ánimo deprimido.*
  2. *Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades.*
  3. *Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución o aumento del apetito.*
  4. *Insomnio o hipersomnia.*
  5. *Agitación o retraso psicomotor.*
  6. *Fatiga o pérdida de energía.*
  7. *Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante).*
  8. *Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones.*
  9. *Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.*
- B. *Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.*
- C. *El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.*
- D. *El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.*
- E. *Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.*



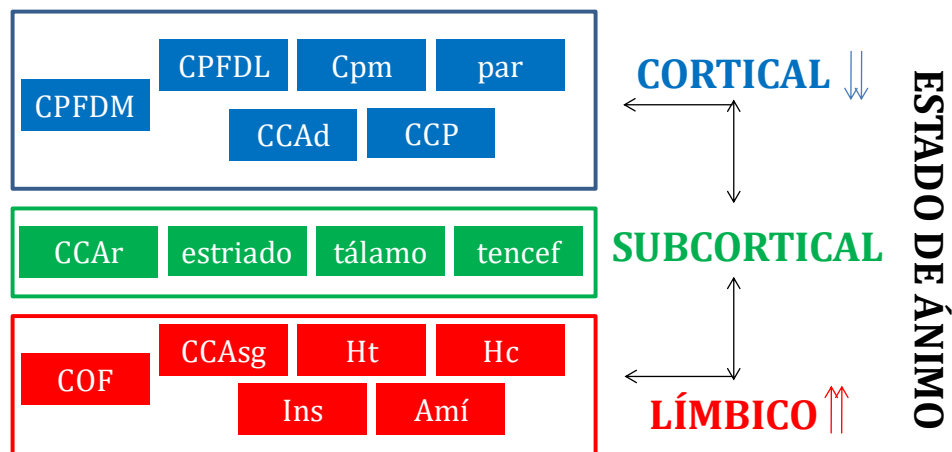
### **1.1.3. Correlatos neurales de la depresión**

La depresión no surge de la alteración de una sola región cerebral, sino que está mediada por un funcionamiento cerebral sistémico patológico. Tal afirmación cobra sentido si tenemos en cuenta que las regiones cerebrales se organizan dinámicamente en redes funcionales de áreas interconectadas que interactúan para realizar tareas específicas (Bressler, 1995).

Una de las primeras teorías, actualmente aún predominante, que sugirió tal idea es el modelo límbico-cortical de Helen Mayberg, de 1997. Dicho modelo propuso la existencia de tres componentes principales: (1) el *compartimento cortical*, dominado por la corteza mediofrontal (CMF), la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), la corteza premotora (Cpm), la corteza parietal (par), la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd) y la corteza cingulada posterior (CCP), (2) el *compartimento límbico* que incluye la corteza orbitofrontal (COF), la corteza cingulada anterior subgenual (CCAsg), el hipotálamo (Ht), el hipocampo (Hc), la insula (Ins) y la amígdala (Amí), y, por último, (3) el *compartimento subcortical* representado por la corteza cingulada anterior rostral (CCAr), el estriado, el tálamo y el tronco del encéfalo (tencef).

Según esta teoría, y mediante observaciones previas utilizando tomografía por emisión de positrones (TEP), las alteraciones en el estado de ánimo se relacionarían con un patrón metabólico caracterizado por disminuciones de actividad en las regiones dorsales neocorticales e incrementos en las áreas límbicas ventrales y paralímbicas.

En línea con la idea expuesta al inicio del presente apartado, la depresión no sería simplemente el resultado de una disfunción en uno o más de estos elementos, sino que también implicaría el fallo del sistema para mantener el control emocional homeostático en momentos de mayor estrés cognitivo o somático. En este sentido, el modelo propone que la remisión ocurriría cuando haya una modulación apropiada de las interacciones límbico-corticales disfuncionales. La Figura 1 muestra una representación esquemática del modelo límbico-cortical de la depresión.



**Figura 1.** Modelo de desregulación límbico-cortical de la depresión. La perturbación de este sistema cerebral podría explicar la combinación de los síntomas clínicos observados en pacientes con depresión (estado de ánimo, motores, cognitivos y vegetativos). Las regiones se agrupan en 3 principales compartimentos, cortical (azul), límbico (rojo) y subcortical (verde). Abreviaciones: CPFDm, corteza prefrontal dorsomedial; CPFdL, corteza prefrontal dorsolateral; Cpm, corteza premotora; par, corteza parietal; CCAAd, corteza cingulada anterior dorsal; CCP, corteza cingulada posterior; CCAr, corteza cingulada anterior rostral; tencef, tronco del encéfalo; COF, corteza orbitofrontal; CCAsg, corteza cingulada anterior subgenual; Ht, hipotálamo; Hc, hipocampo; Ins, insula; Amí, amígdala. Esquema adaptado de: Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.

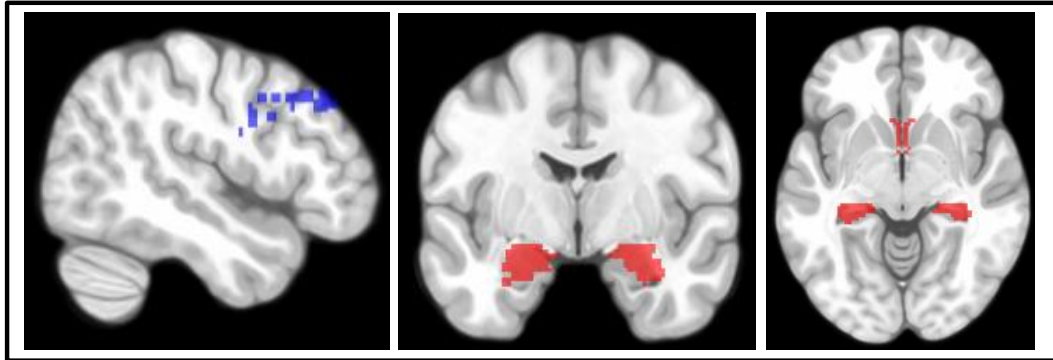
Cabe destacar que investigaciones más recientes han reproducido los principales resultados expuestos en el modelo límbico-cortical mediante diferentes técnicas de resonancia magnética (RM). Asimismo, Cao y cols.

(2012) revelaron una disminución de la conectividad funcional (CF) entre el hipocampo y la CPFDL, y De Kwaasteniet y cols. (2013) mostraron un incremento de conectividad entre la CCAsg y el lóbulo temporal medial (LTM). En línea con este último estudio, Connolly y cols. (2013) observaron una mayor conectividad de la CCAsg con la amígdala y la insula. Además, cabe mencionar un estudio mediante magnetoencefalografía (MEG) que demostró (1) una CF disminuida entre la CPFDL y la amígdala y (2) una conectividad incrementada entre la amígdala y la CCAsg y entre la CCAsg y la CPFDL (Lu y cols., 2012).

Por otra parte, la alteración volumétrica más frecuentemente reportada ha sido una reducción de la sustancia gris (SG) en el hipocampo. Así, un metaanálisis de RM estructural comparando datos de 1728 pacientes con TDM y 7199 participantes sanos indicó que los pacientes con TDM mostraban una disminución del volumen del hipocampo (Schmaal y cols., 2016). Por otra parte, diversos estudios también han reportado reducciones en el volumen de otras regiones límbicas tales como la amígdala (Hamilton y cols., 2008) y la CCAsg (Botteron y cols., 2002; Coryell y cols., 2005). Además, reducciones del volumen de SG en regiones de la corteza prefrontal (CPF) como la CPFDL (Price y Drevets, 2010) también han sido observadas.

Además, estudios mediante espectroscopia por RM (ERM) han apuntado de manera consistente a una reducción de glutamato/glutamina (Glu/Gln) en la corteza cingulada anterior (CCA), la CPFDL, la amígdala y el hipocampo (Rao y cols., 2011). En este sentido, y en línea con todos los resultados descritos en el presente apartado, alteraciones en la CPFDL, la CCA,

el hipocampo y la amígdala parecen el principal sustrato neural de la sintomatología depresiva (Drevets, 2000; Mayberg, 2003; Seminowicz y cols., 2004; Drevets y cols., 2008). La Tabla 1 y la Figura 2 muestran los principales sustratos neurales de la depresión observados mediante técnicas de RM y MEG.



**Figura 2.** Visualización de los principales sustratos neurales de la depresión: la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), la amígdala, la corteza cingulada anterior subgenual (CCAsg) y el hipocampo. Las regiones se agrupan en 2 principales compartimentos, cortical (azul) y límbico (rojo).

**Tabla 1.** Principales sustratos neurales de la depresión

	Conectividad Funcional	Volumen SG	Concentración metabólica <i>Glu/Gln</i>
CPF DL	↓ Amígdala	⇓	⇓
CCAsg	↑ CPF DL Hipocampo Amígdala	⇓	⇓
Amígdala	↑ CCAsg	⇓	⇓
Hipocampo	↓ CPF DL	⇓	⇓

Abreviaciones: CCAsg, corteza cingulada anterior subgenual; CPF DL, corteza prefrontal dorsolateral; Glu/Gln, glutamato/glutamina; SG, sustancia gris. Las regiones se agrupan en 2 principales compartimentos, cortical (azul) y límbico (rojo).

#### **1.1.4. Tratamiento farmacológico antidepresivo**

Los antidepresivos de segunda generación se han convertido en el tratamiento farmacológico de primera línea para los pacientes que sufren de depresión (Koenig y Thase, 2009). La introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) (ISRS; por ejemplo citalopram) marcó un salto cualitativo en el tratamiento de la depresión, ya que su eficacia antidepresiva carece de los efectos secundarios y la toxicidad de los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO; por ejemplo tranilcipromina) y los antidepresivos tricíclicos (ADT; por ejemplo imipramina) (Medina y García de León, 2004; Saiz-Ruiz y Montes-Rodríguez, 2005). Otras dos grandes clases de antidepresivos de segunda generación englobarían a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NA) y 5-HT (IRNS; por ejemplo venlafaxina) y a los inhibidores de la recaptación de NA y dopamina (DA) (IRND; por ejemplo bupropion).

Cabe señalar que la eficacia de estas tres grandes clases de antidepresivos es muy similar, observándose una tasa de respuesta de alrededor del 60% (Cipriani y cols., 2009). Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes con depresión llegan a una remisión completa tras el primer tratamiento. En esta línea, los resultados del estudio STAR\*D señalan una tasa de remisión del 36,8% tras un primer tratamiento con citalopram (Rush y cols., 2006). En consecuencia, un porcentaje significativo de los pacientes con depresión se mantienen resistentes a esta estrategia farmacológica.

### **1.1.5. Terapia cognitivo-conductual**

La terapia cognitivo-conductual (TCC) representa un conjunto diverso de intervenciones basadas en las premisas de que los trastornos del estado de ánimo son causados o exacerbados por creencias y comportamientos aprendidos y que las intervenciones basadas en el aprendizaje pueden prevenir o tratar estos trastornos. Aunque existen varias intervenciones cognitivo-conductuales específicas que difieren un poco en sus componentes, los términos TCC y terapia cognitiva (TC) se suelen usar de manera intercambiable (Hollon y cols., 2002) dado que la TC es la estrategia cognitivo-conductual más ampliamente probada y practicada en pacientes con depresión (Driessen y Hollon, 2010).

Específicamente, la TC se basa en la premisa de que las creencias inexactas y el procesamiento de la información inadecuado (que forman las bases para el pensamiento negativo repetitivo) tienen un papel causal en la etiología y el mantenimiento de la depresión. Y que, por tanto, la corrección de este pensamiento reduce la sintomatología depresiva (Beck y cols., 1979).

Cabe destacar que no existen diferencias significativas en la eficacia de la TC y el tratamiento farmacológico con antidepresivos (DeRubeis y cols., 2008), observándose una tasa de respuesta del 58% y una tasa de remisión del 40% (DeRubeis y cols., 2005). De este modo, al igual que con el tratamiento farmacológico antidepresivo, más de la mitad de los pacientes con depresión se mantienen resistentes a esta estrategia cognitivo-conductual.

### **1.1.6. Depresión Resistente al Tratamiento**

La depresión resistente al tratamiento (DRT) es el término usado para describir el fracaso en manifestar una respuesta clínica adecuada a un curso de antidepresivos estándar (Heimann, 1974).

Cabe señalar que aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de un cambio (a otra monoterapia antidepresiva o a TCC), de una combinación (dos antidepresivos o un antidepresivo y TCC) o de una potenciación farmacológica (un antidepresivo y otro agente para aumentar su efecto; por ejemplo carbonato de litio), las tasas de remisión tras una segunda, tercera o cuarta etapa de tratamiento siguen siendo muy bajas (30,6%, 13,7% y 13% tras el segundo, tercer y cuarto tratamiento, respectivamente) (Rush y cols., 2006). Llegado a este nivel de resistencia terapéutica, otras intervenciones neuromoduladoras tales como la terapia electroconvulsiva (TEC), ampliamente explicada en el siguiente apartado, la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación del nervio vago (ENV) se convierten en tratamientos alternativos para los pacientes que sufren DRT.

A grandes rasgos, durante la EMT una corriente rápidamente cambiante se descarga en una bobina colocada en la superficie del cuero cabelludo. Esto genera un breve campo magnético dinámico que es ortogonal a la orientación del flujo de corriente en la bobina. Dado que el cuero cabelludo y el cráneo son transparentes para este campo magnético, un segundo flujo de corriente se induce cuando llega a un medio conductor como el tejido nervioso. Si bien la EMT tiene el potencial de modular los circuitos neuronales de forma terapéutica, su eficacia es aún susceptible de

mejora, observándose una tasa de respuesta de alrededor del 24% y una tasa de remisión de alrededor del 16% (O'Reardon y cols., 2007). Por otra parte, la ENV consiste en implantar un pequeño dispositivo en el tórax superior del paciente que, conectado a las fibras vagales aferentes del cuello, envía impulsos eléctricos al cerebro. Al igual que la EMT, este tipo de intervención ha demostrado una eficacia relativamente baja, observándose una tasa de respuesta de alrededor del 29% y una tasa de remisión de alrededor del 16% (O'Reardon y cols., 2006).

Sin embargo, es importante mencionar que la EMT y la ENV son estrategias terapéuticas relativamente novedosas para el tratamiento de pacientes con DRT (fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en el 2005 y el 2008, respectivamente). Además, la cohorte de pacientes con depresión que recibe este tipo de tratamientos se caracteriza por episodios depresivos graves que no han mostrado una respuesta significativa ante los tratamientos antidepresivos habituales. Por tanto, una tasa de respuesta de alrededor del 26% y una tasa de remisión de alrededor del 16% se pueden considerar suficientes para proseguir con su investigación.

## **1.2. Terapia Electroconvulsiva**

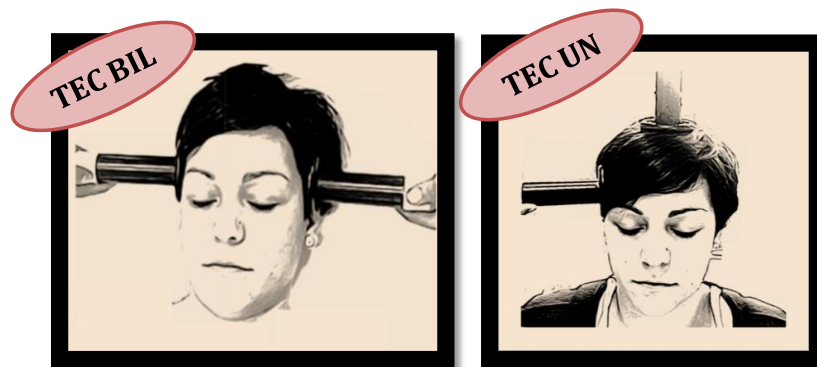
La TEC es un tratamiento somático consistente en inducir una convulsión tónico-clónica generalizada mediante la administración de un estímulo eléctrico superior al umbral convulsivo. Las principales indicaciones para el uso de TEC en pacientes con depresión son el fracaso en manifestar una respuesta clínica adecuada y/o la necesidad de una respuesta rápida y definida (por ejemplo,



debido a un episodio psicótico o al riesgo de suicidio) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2001).

### 1.2.1. Aplicación de la terapia electroconvulsiva

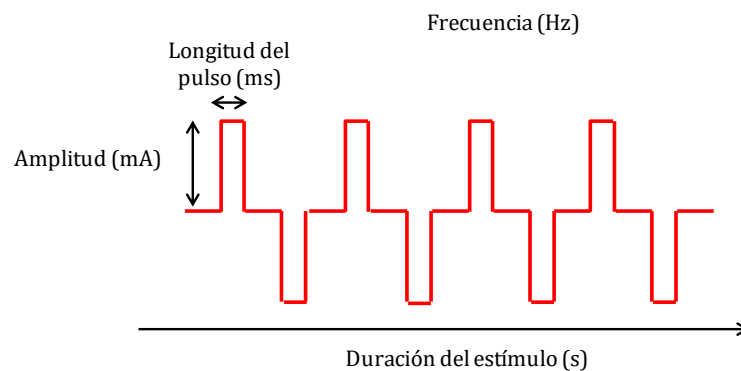
El estímulo eléctrico se administra a través de unos electrodos colocados en la superficie craneal. Las disposiciones más comunes de los electrodos incluyen TEC bifrontotemporal, comúnmente llamada bilateral (BIL), y TEC unilateral derecha (UN). En la disposición BIL se coloca un electrodo en cada lado de la cabeza mientras que en la disposición UN se coloca un electrodo en la posición frontotemporal derecha y un segundo electrodo a la derecha del vértice. La Figura 3 muestra las principales disposiciones de los electrodos.



**Figura 3.** Principales disposiciones de los electrodos. Abreviaciones: TEC BIL, terapia electroconvulsiva bilateral; TEC UN, terapia electroconvulsiva unilateral derecha.

Aunque el método tradicional de colocar los electrodos es de forma BIL (Leiknes y cols., 2012), algunos psiquiatras comienzan a aplicarla inicialmente de forma UN y si no se obtiene respuesta después de 6 o más sesiones se pasa a aplicar TEC BIL. Además, cabe señalar que, aunque menos frecuentemente, también se aplican otras disposiciones de los electrodos tales como la TEC bifrontal y la TEC unilateral izquierda (Kellner y cols., 2017).

Los parámetros del estímulo eléctrico pueden variar ampliamente (intensidad de la corriente de 800 a 900 miliamperios, longitud del pulso de 0,3 a 1 milisegundos, frecuencia desde 20 a 120 hercios, duración del tren de pulsos entre 0,5 i 8 segundos), y se ajustan individualmente a cada paciente. La Figura 4 muestra un esquema de los parámetros del estímulo eléctrico de la TEC. El número de sesiones suele ser entre seis y doce con un esquema habitual de 2-3 sesiones semanales (Peterchev y cols., 2010; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, 2014).



**Figura 4.** Parámetros del estímulo eléctrico de la TEC: intensidad de la corriente (miliamperios), la longitud del pulso (milisegundos), la frecuencia (hercios) y la duración del tren de pulsos (segundos). *Carga eléctrica (miliculombios)= amplitud x longitud x 2 x frecuencia x duración.*

La aplicación de la TEC se realiza bajo anestesia general de corta duración. El metohexital y el tiopental son los hipnóticos y la succinilcolina el bloqueante muscular de uso estándar (González y cols., 2007). Paralelamente, el paciente se oxigena mediante ventilación forzada positiva.

### **1.2.2. Eficacia**

La TEC es uno de los tratamientos más efectivos en psiquiatría, con tasas de respuesta entre el 60% y el 90% (Lisanby, 2007). Específicamente, el Consorcio para la Investigación en TEC (CORE, acrónimo inglés) estudió una muestra de 253 pacientes con un episodio agudo de depresión y reportó una tasa de respuesta del 79% y una tasa de remisión del 75% tras un curso de TEC (Husain y cols., 2004).

Por otra parte, un metaanálisis llevado a cabo por el Grupo de Revisión de TEC del Reino Unido mostró que la TEC real era significativamente más efectiva que la TEC simulada (6 ensayos, 256 pacientes, tamaño del efecto 0,91). Asimismo, la TEC era significativamente más efectiva que el tratamiento farmacológico antidepresivo (18 ensayos, 1144 participantes, tamaño del efecto 0,80), y la TEC BIL era más efectiva que la TEC UN (22 ensayos, 1408 pacientes, tamaño del efecto 0,32) (Grupo de Revisión de TEC del Reino Unido, 2003).

Con respecto a este último resultado (TEC BIL más efectiva que TEC UN), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos concluyó en el 2011 que la TEC BIL es la disposición de los electrodos más eficaz. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que la TEC UN a dosis altas no tiene una eficacia inferior a la TEC BIL (Sackeim y cols., 2000; Semkovska y cols., 2016).

### **1.2.3. Efectos secundarios cognitivos**

Aunque la TEC es más efectiva que el tratamiento farmacológico antidepresivo, por lo general, se reserva para ser utilizada después de varios ensayos farmacológicos debido a su mayor riesgo relativo de efectos secundarios.

Alteraciones en orientación, amnesia retrograda (en especial, afectando la memoria autobiográfica) y amnesia anterograda ocurren con frecuencia inmediatamente después de la administración de la TEC (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, 2011). Específicamente, Semkovska y McLoughlin (2010) llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis del rendimiento cognitivo asociado a la TEC evaluando un total de 84 estudios con 2981 pacientes. Los principales resultados indicaron que, en general, los déficits cognitivos estaban limitados a los primeros 3 días tras la TEC (rango de los tamaños de los efectos 0,21-1,10) y que, posiblemente, podrían mejorar pasado este tiempo. En este sentido, cabe mencionar que la aplicación UN se realiza habitualmente con el objetivo de reducir la carga de los efectos adversos de tipo cognitivo (Semkovska y cols., 2011).

### **1.2.4. Terapia Electroconvulsiva y Neuroimagen**

#### **1.2.4.1. Hallazgos neurofuncionales**

A pesar de que el modelo límbico-cortical (ver apartado 1.1.3. Correlatos neurales de la depresión) ha postulado que la depresión es un trastorno cerebral sistémico que se caracteriza por un desequilibrio en las interacciones entre diferentes redes cerebrales, hasta la fecha, no existe un

número significativo de estudios dedicados a evaluar la acción de la TEC en la conectividad funcional cerebral. Sin embargo, los pocos estudios llevados a cabo con tal objetivo sugieren que la TEC modula las alteraciones límbico-corticales presentes en los pacientes que sufren de depresión.

Específicamente, Perrin y cols. (2012) evaluaron 9 pacientes con depresión antes y después de la TEC y reportaron una disminución de la CF global de la CPFDL. En la misma línea, Beall y cols. (2012) también mostraron que la TEC tiene efectos en la arquitectura funcional del cerebro. Asimismo, evaluaron 6 pacientes con depresión una semana antes y entre una y tres semanas después de la TEC y reportaron un incremento de la CF entre la CCA y la CPFDL y la CCP. En un grupo de 9 pacientes, Abbott y cols. (2013) revelaron que la TEC se asociaba a un incremento de la conectividad entre el precúeno y la corteza prefrontal dorsomedial (CPFDM) y la CPFDL. Y en un estudio adicional con 19 pacientes con depresión mostraron un incremento de la CF del hipocampo con el lóbulo temporal tras la TEC (Abbott y cols., 2014a). Igualmente, Liu y cols. (2015) revelaron un incremento de la CF entre la CCAsg y el giro parahipocampal, la CCAr, el lóbulo temporal y la COF tras la TEC en un grupo de 23 pacientes con depresión. Sin embargo, Argyelan y cols. (2016) observaron una disminución de la CF entre la CCAsg y la corteza prefrontal ventromedial (CPFVM), el giro parahipocampal y el lóbulo temporal tras la octava sesión de TEC en un grupo de 13 pacientes. Aunque estos resultados parecen opuestos a los resultados de los estudios previos, cabe

señalar que estos resultados fueron hallados tras la octava sesión de TEC, mientras que los estudios previos evaluaron los cambios de CF después de la finalización de todo el curso de TEC. Además, en este mismo estudio mostraron un aumento de la CF entre la CCAsg y la corteza supramarginal. Por último, Wang y cols. (2017) evaluaron 23 pacientes con depresión antes y después de un curso de TEC y reportaron un incremento de la CF entre la amígdala superficial (Asf) y el giro fusiforme. La Tabla 2 recoge los principales cambios de CF observados tras la administración de TEC en pacientes con DRT.

**Tabla 2.** Principales cambios de conectividad funcional tras la TEC

Resultados		
Perrin y cols. (2012)	↓	CPFDL (conectividad global)
Beall y cols. (2012)	↑	CCA - CPFDL CCA - CCP
Abbott y cols. (2013)	↑	Precúneo - CPFDM Precúneo - CPFDL
Abbott y cols. (2014a)	↑	Hipocampo - Lóbulo temporal
Liu y cols. (2015)	↑	CCAsg - Giro Parahipocampal CCAsg - CCAr CCAsg - Lóbulo temporal CCAsg - COF
Argyelan y cols. (2016)	↓	CCAsg - CPFVM CCAsg - Giro Parahipocampal CCAsg - Lóbulo temporal
	↑	CCAsg- Corteza supramarginal
Wang y cols. (2017)	↑	Asf - Giro fusiforme

Abreviaciones: Asf, amígdala superficial; CCA, corteza cingulada anterior; CCAr, corteza cingulada anterior rostral; CCAsg, corteza cingulada anterior subgenua; CCP, corteza cingulada posterior; COF, corteza orbitofrontal; CPFDL, corteza prefrontal dorsolateral; CPFDM, corteza prefrontal dorsomedial; CPFVM, corteza prefrontal ventromedial; TEC, terapia electroconvulsiva.

En cualquier caso, cabe destacar que tan solo Abbott y cols. (2014a) y Liu y cols. (2015) observaron una relación significativa entre los cambios

de CF y la reducción de la severidad de la sintomatología depresiva. Concretamente, el incremento de CF entre el hipocampo y la CCAsg se asoció a una mejora sintomática.

Por otra parte, Beall y cols. (2012) también mostraron que la TEC conducía a una normalización de la desactivación de la COF delante de estímulos emocionales de valencia negativa y que, esta normalización, correlacionaba con la normalización de los síntomas depresivos. En la misma línea, Redlich y cols. (2017) reportaron una asociación entre la disminución de la reactividad de la amígdala delante de caras tristes y la mejoría clínica observada en una muestra de 24 pacientes con depresión tras un curso de TEC.

#### **1.2.4.2. Hallazgos neuroestructurales**

Diferentes estudios han explorado los cambios en la estructura cerebral supuestamente asociados con la TEC y han informado consistentemente de aumentos del volumen de SG en regiones límbicas como el hipocampo, la amígdala y la CCA.

Específicamente, Nordanskog y cols. (2010), Nordanskog y cols. (2014) y Bouckaert y cols. (2016a) reportaron un aumento del volumen de SG en el hipocampo en una muestra de 12, 12 i 88 pacientes con depresión, respectivamente, tras un curso de TEC. En la misma línea, Abbott y cols. (2014a) evaluaron los diferentes subcampos del hipocampo antes y después de la administración de la TEC en una muestra de 19 pacientes con depresión y observaron un aumento significativo del volumen de las regiones CA1, CA2-3, giro dentado (GD) y subículo del

hipocampo. Asimismo, un estudio multicéntrico reciente ha evaluado el impacto de la disposición de los electrodos en el volumen del hipocampo (Oltedal y cols., 2018) en una muestra de 281 pacientes con depresión. Este estudio ha mostrado que la TEC BIL conduce a incrementos similares de volumen en el hipocampo derecho e izquierdo, mientras que la TEC UN da lugar a incrementos más focales en el hipocampo derecho. Por otra parte, Wang y cols. (2017) evaluaron una muestra de 23 pacientes con depresión antes y después de un curso de TEC y reportaron un incremento del volumen de SG de la Asf. Además, Tendolkar y cols. (2013), Bouckaert y cols. (2016b), Jorgensen y cols. (2016), Joshi y cols. (2016), Qiu y cols. (2016) y Sartorius y cols. (2016) han mostrado un aumento del volumen de SG del hipocampo y de la amígdala en diferentes muestras de pacientes que sufren depresión y recibieron un tratamiento con TEC. Por último, Dukart y cols. (2014) y Ota y cols. (2015) también observaron un aumento del volumen de SG del hipocampo y de la amígdala, aunque también señalan que tal aumento se extiende a la CCAsg. La Tabla 3 recoge los principales cambios de neurovolumétricos observados tras la administración de la TEC en pacientes con DRT.

Cabe destacar que tan solo dos estudios han presentado resultados relacionando directamente los incrementos de volumen de SG con la reducción de la sintomatología depresiva tras el curso de la TEC. En estos estudios, el aumento de volumen de SG del hipocampo (Joshi y cols., 2016) y la amígdala (Ota y cols., 2015; Joshi y cols., 2016) se asociaron con la mejoría de la sintomatología depresiva después de la TEC. Por contra,



Oltedal y cols. (2018) reportaron una relación negativa entre el aumento del volumen de SG del hipocampo y la reducción de la severidad de la sintomatología depresiva, aunque este resultado dejó de ser significativo después de controlar por el número de sesiones de TEC.

**Tabla 3.** Principales cambios neurovolumétricos tras la TEC

	<b>Resultados</b>
Nordanskog y cols. (2010)	↑ Hipocampo
Tendolkar y cols. (2013)	↑ Hipocampo Amígdala
Nordanskog y cols. (2014)	↑ Hipocampo
Abbott y cols. (2014a)	↑ Hipocampo (CA1, CA2/3, GD, subículo)
Dukart y cols. (2014)	↑ Hipocampo Amígdala CCAsg
Ota y cols. (2015)	↑ Hipocampo Amígdala CCAsg
Bouckaert y cols. (2016a)	↑ Hipocampo
Bouckaert y cols. (2016b)	↑ Hipocampo Amígdala
Jorgensen y cols. (2016)	↑ Hipocampo Amígdala
Joshi y cols. (2016)	↑ Hipocampo Amígdala
Qiu y cols. (2016)	↑ Hipocampo Amígdala
Sartorius y cols. (2016)	↑ Hipocampo Amígdala
Wang y cols. (2017)	↑ Asf
Oltedal y cols. (2018)	↑ Hipocampo

Abreviaciones: Asf, amígdala superficial; CCAsg, corteza cingulada anterior subgenual; GD, giro dentado; TEC, terapia electroconvulsiva.

### **1.2.4.3. Hallazgos neurometabólicos**

La evaluación regional de las concentraciones de diferentes metabolitos mensurables *in-vivo* y de manera no invasiva mediante ERM puede

complementar los estudios estructurales y funcionales para ayudar a establecer los correlatos neurobiológicos subyacentes a la acción de la TEC.

Diversos estudios de ERM han mostrado cambios en la concentración de N-acetil-aspartato (NAA) en diferentes regiones como la CCA, la CPFDL y la amígdala después de la TEC. Específicamente, Michael y cols. (2003a) reportaron un incremento de la concentración de NAA en la amígdala en una muestra de 14 pacientes con depresión respondedores a la TEC. Por otra parte, Merkl y cols. (2011) encontraron un incremento de la concentración de NAA en la CCAsg en 17 respondedores a la TEC y una disminución de la concentración de este metabolito en la CPFDL en no respondedores a la TEC ( $N = 10$ ). Por último, Njau y cols. (2017) mostraron una reducción de la concentración de NAA en la CCAAd en una muestra de 50 pacientes con depresión tras la TEC.

Además, Njau y cols. (2017) también exploraron los cambios de NAA en el hipocampo, hallando una disminución de este metabolito tras la TEC. En contraste, otros tres estudios no observaron ningún cambio en la concentración de NAA en el hipocampo después de la administración de la TEC en diferentes muestras de pacientes con depresión (Ende y cols., 2000; Obergruesser y cols., 2003; Jorgensen y cols., 2016). Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo en escáneres de 1,5 teslas, los cuales proporcionan una peor relación señal/ruido en la detección de las concentraciones de metabolitos (Ende y cols., 2000; Obergruesser y cols., 2003). En algún caso, de hecho se reconoció explícitamente la baja calidad

de la señal metabólica obtenida para el hipocampo (Jorgensen y cols., 2016).

En cambio, la concentración de Glu/Gln hipocampal solo se ha evaluado en el estudio de Njau y cols. (2017) donde se observó una disminución de las concentraciones de Glu/Gln después de la TEC. Cabe mencionar que Jorgensen y cols. (2016), aún y reconocer espectros de baja calidad para el hipocampo, reportaron no observar cambios en las concentraciones de Glu/Gln hipocampal tras la administración de la TEC. Por el contrario, diferentes estudios han observado aumentos significativos de Glu/Gln después de la TEC en la CCA, la CPFDL y la amígdala (Michael y cols., 2003a; Michael y cols., 2003b; Pfeleiderer y cols., 2003; Njau y cols., 2017). Es importante destacar que estos estudios revelaron niveles basales disminuidos de Glu/Gln en los pacientes con depresión en comparación con los participantes sanos, resultados que avalan que tales aumentos de este metabolito tras la TEC se explicarían por un efecto de normalización. La Tabla 4 recoge los principales efectos neurometabólicos observados tras la administración de la TEC en pacientes con DRT.

Por último, en relación a la relevancia clínica de estos hallazgos, cabe destacar que tan solo el estudio de Njau y cols. (2017) ha reportado asociaciones significativas entre la disminución de la concentración de Glu/Gln en el hipocampo, el aumento de la concentración de este metabolito en la CCAsg, y la reducción de la severidad de la sintomatología depresiva. Sin embargo, estos resultados fueron exclusivamente

observados en el hipocampo izquierdo cuando la mayoría de los pacientes recibieron TEC UN. En este sentido, se debe tener en cuenta que la densidad de corriente en montajes unilaterales es sustancialmente mayor en el hemisferio directamente estimulado que en el contralateral (Sackeim, 1989; Lee y cols., 2012).

**Tabla 4.** Principales cambios neurometabólicos tras la TEC

	<b>Resultados</b>
Michael y cols. (2003a)	↑ NAA amígdala Glu/Gln amígdala
Michael y cols. (2003b)	↑ Glu/Gln CPFDL
Pfleiderer y cols. (2003)	↑ Glu/Gln CCA
Merkl y cols. (2011)	↑ NAA CCAsg
	↓ NAA CPFDL
Njau y cols. (2017)	↓ NAA CCAd
	↓ NAA hipocampo Glu/Gln hipocampo
	↑ Glu/Gln CCAsg

Abreviaciones: CCA, corteza cingulada anterior; CCAd, corteza cingulada anterior dorsal; CCAsg, corteza cingulada anterior subgenual; CPFDL, corteza prefrontal dorsolateral; Glu/Gln, glutamato/glutamina; NAA, N-acetil-aspartato; TEC, terapia electroconvulsiva.

### **1.2.5. Modo de acción de la TEC**

Un número importante de estudios preclínicos han reportado que la estimulación por electroshock (ECS) en animales conduce a la generación de nuevas neuronas en el GD del hipocampo (Madsen y cols., 2000; Scott y cols., 2000; Weber y cols., 2013; Nakamura y cols., 2013), una de las principales regiones cerebrales de proliferación neuronal en humanos durante la edad adulta (Eriksson y cols., 1998). La consistencia de estos resultados dio lugar a que se estableciera una de las principales hipótesis en relación al modo de

acción de la TEC: la hipótesis neurogénica. En este sentido, estudios recientes defienden que los incrementos volumétricos inducidos por la TEC podrían explicarse por la inducción de neurogénesis en regiones neurogénicas (es decir, en el GD del hipocampo) (Eisch y Petrik, 2012).

Sin embargo, sin descartar la existencia de neurogénesis, la extensión de los incrementos de volumen a otros subcampos del hipocampo y otras regiones límbicas (Abbott y cols., 2014b) sugiere que probablemente tales cambios volumétricos asociados a la TEC se entiendan mejor como el resultado de cambios neuroplásticos más generales, como la angiogénesis, la gliogénesis y la sinaptogénesis (Bouckaert y cols., 2014). En línea con la hipótesis neuroplástica, diferentes estudios preclínicos también han mostrado que la ECS conduce a un incremento de sinapsinas ligadas a procesos de sinaptogénesis (Jorgensen y Bolwig, 1979; Chen y cols., 2009) y a una proliferación de células endoteliales y células progenitoras gliales ligadas a procesos de angiogénesis (Hellsten y cols., 2005) y gliogénesis (Wennström y cols., 2003), respectivamente.

De esta manera, la comunidad científica especializada en el estudio del modo de acción de la TEC se ha inclinado a concluir que los cambios cerebrales observados tras la administración de la TEC se explican por diferentes procesos de neuroplasticidad, entre los que se podría incluir también la neurogénesis en el GD. Sin embargo, cabe señalar que, si bien la neurogénesis y otras formas de plasticidad neuronal se han asociado con efectos positivos sobre el aprendizaje y la memoria (Petrik y cols., 2012; Wang y cols., 2012; Costa y cols., 2015), la TEC está indudablemente asociada

con efectos secundarios cognitivos en forma de disrupción de la memoria (ver apartado 1.2.3. Efectos secundarios cognitivos).

Por otro lado, otros estudios han sugerido que los cambios cerebrales inducidos por la TEC podrían depender de mecanismos neuroinflamatorios (Andrade y Bolwig, 2014; Bouckaert y cols., 2016b). En este sentido, se ha demostrado que la TEC incrementa el flujo sanguíneo cerebral debilitando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Bolwig y cols., 1977), lo que posiblemente conduzca a una inflamación local del tejido cerebral adyacente (Andrade y Bolwig, 2014). Igualmente, los incrementos en las concentraciones de Glu/Gln observados tras la administración de TEC llevan a una activación de los receptores glutamatérgicos (por ejemplo, receptores N-metil-D-aspartato [NMDA]), los cuales se vuelven permeables a los cationes. Este proceso podría resultar en aumentos tempranos, pero reversibles, del volumen neuronal secundarios a la afluencia de cationes y agua (Chamberlin y Tsai, 1998). En conjunto, estos resultados podrían apoyar la hipótesis neuroinflamatoria para explicar los cambios volumétricos ocasionados tras la TEC.

Por último, es importante destacar que aunque las disminuciones de NAA observadas tras la administración de la TEC podrían ser indicadoras de un mal funcionamiento neuronal (Danielsen y Ross, 1999) y la neuroinflamación se ha asociado típicamente con los efectos secundarios cognitivos de la TEC (Andrade y Bolwig, 2014), investigaciones recientes sugieren que en pacientes con DRT sometidos a neurocirugía para implantar un electrodo de estimulación cerebral profunda en la CCAsg, la mejoría clínica

temprana (es decir, antes de iniciar el tratamiento de estimulación cerebral profunda) se asoció a neuroinflamación regional causada por la implantación del electrodo y se atenuó por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (Perez-Caballero y cols., 2014).

#### **1.2.5.1. Colocación de los electrodos**

Dada la importancia de la disposición de los electrodos en la eficacia y los efectos secundarios cognitivos de la TEC (ver apartados 1.2.2. Eficacia y 1.2.3. Efectos secundarios cognitivos), dicho parámetro debería sin duda asociarse de manera relevante con el mecanismo de acción de la TEC. La literatura sobre TEC BIL versus TEC UN ha sugerido que la mejor generalización de la crisis convulsiva provocada por la TEC BIL predice una mayor respuesta clínica (Ottosson, 1960; Swartz y Nelson, 2005). Alternativamente, y con independencia de la generalización de la crisis, la mayor capacidad de la TEC BIL para inducir un campo eléctrico comparable en ambos hemisferios también puede estar explicando la superioridad clínica de esta disposición de electrodos (Lee y cols., 2012). En cualquier caso, ambas ideas parecen apuntar al hecho que a mayor dispersión de la respuesta neuronal tras la estimulación eléctrica, mayores efectos clínicos. Sin embargo, Abrams (2002) sugirió que la colocación de los electrodos en el hemisferio izquierdo podría ser tan efectiva como la TEC BIL para la mayoría de los pacientes. Por tanto, otra interpretación plausible de la superioridad clínica de la TEC BIL puede ser la modulación específica del hemisferio izquierdo. De hecho, otros tratamientos eficaces

de estimulación cerebral para la DRT, como la EMT, se administran habitualmente en el hemisferio izquierdo (O'Reardon y cols., 2007).

### **1.3. Fundamentos para la realización de los estudios**

El TDM es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. De hecho la Organización Mundial de la Salud apuntó en el 2008 que los trastornos depresivos representan el 4,3% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALY por sus siglas en inglés *disability adjusted life years*) totales. Además, en ausencia de una intervención terapéutica exitosa puede convertirse en una enfermedad de curso crónico causando una alteración severa en las actividades laborales/escolares, familiares y sociales de las personas que la padecen. Y, en el peor de los casos, incrementa el riesgo de mortalidad. Los tratamientos psicológicos y farmacológicos de primera elección son solo parcialmente efectivos dejando desamparados a más de la mitad de los pacientes que sufren de depresión (DeRubeis y cols., 2005; Rush y cols., 2006). Y, aunque la TEC es una alternativa bien establecida para pacientes con DRT (Lisanby, 2007), su mecanismo de acción aún no está claro, lo que limita la optimización y personalización de los programas de intervención, así como la posible generalización de su uso para nuevas poblaciones diana.

#### **1.3.1. Estudio 1**

*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study.* **Cano M**, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, Contreras-Rodríguez



O, Camprodon J, de Arriba-Arnau A, Hernández-Ribas R, Pujol J, Soriano-Mas C, Menchón JM. Brain Stimulation. 2016 Jan-Feb 9(1): 65-71. D1. F.I.: 6.12.

La desregulación de la conectividad límbico-cortical es crucial en el desarrollo del fenotipo depresivo, y la restauración del equilibrio neurofisiológico límbico-cortical conduce a la recuperación de la enfermedad (ver apartado 1.1.3. Correlatos neurales de la depresión). A pesar de esto, sólo pocos estudios previos han mostrado cómo la modulación de los patrones de CF entre diferentes regiones límbico-corticales puede ser relevante para lograr una respuesta terapéutica con TEC (ver apartado 1.2.4.1. Hallazgos neurofuncionales).

Sin embargo, estos estudios han evaluado exclusivamente la función cerebral antes y después del tratamiento con TEC, pero no han tenido como objetivo caracterizar los cambios funcionales que pueden ocurrir durante las primeras fases del tratamiento. En este sentido, diferentes estudios sobre otros tratamientos antidepresivos han sugerido la existencia de efectos tempranos que, posteriormente, dan lugar a efectos secundarios o tardíos (DeRubeis y cols., 2008), pero desconocemos si esto sucede igualmente con la TEC. Además, la caracterización de estos efectos tempranos debería permitir la identificación de marcadores de respuesta terapéutica desde las etapas iniciales de tratamiento, contribuyendo así a la optimización y personalización del uso de la TEC mediante el uso de predictores de respuesta clínica (Papakostas y Fava, 2008).

### **1.3.2. Estudio 2**

*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study.* **Cano M**, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, de Arriba-Arnau A, Gálvez V, Urretavizcaya M, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Translational Psychiatry*. 2017 Feb 7(2): e1023. Q1. F.I.: 4.691.

Estudios recientes mediante imágenes de RM estructural han observado consistentemente incrementos del volumen de SG en diferentes regiones límbicas tras la TEC (ver apartado 1.2.4.2. Hallazgos neurovolumétricos). Por otra parte, diversos estudios de ERM han mostrado cambios en las concentraciones de NAA y Glu/Gln en estas mismas regiones después de la TEC (ver apartado 1.2.4.3. Hallazgos neurometabólicos). En este sentido, se ha sugerido que ciertos cambios neuroplásticos y neuroinflamatorios podrían explicar el modo de acción de la TEC (ver apartado 1.2.5. Modo de acción de la TEC). Sin embargo, los datos existentes no permiten una clara desambiguación entre estas dos hipótesis (neuroplasticidad versus cambios inflamatorios). Un enfoque de neuroimagen multimodal incluyendo ambas técnicas de RM podría ayudar a clarificar este problema.

### **1.3.3. Estudio 3**

*Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression.* **Cano M**, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R,

Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Camprodon JA. (Enviado).

La eficacia terapéutica y los efectos secundarios cognitivos de la TEC dependen en gran medida de la estrategia del montaje de colocación de los electrodos de estimulación (ver apartados 1.2.2. Eficacia y 1.2.3. Efectos secundarios cognitivos). Comprender los efectos de dicha variable sobre la biología cerebral es un paso crítico en el desarrollo racional de innovaciones terapéuticas. Sin embargo, el impacto específico de esta variable en la anatomía cerebral aún no se conoce por completo. De hecho, la mayoría de estudios previos de RM estructural mezclaron ambas disposiciones de electrodos (Nordanskog y cols., 2010; 2014; Abbott y cols., 2014a; Bouckaert y cols., 2016ab; Jorgensen y cols., 2016; Joshi y cols., 2016; Sartorius y cols., 2016) y tan solo un estudio previo de RM estructural ha comparado el efecto de la TEC BIL versus la TEC UN (Oltedal y cols., 2018). A pesar de que los resultados de este estudio parecen indicar que la disposición de los electrodos determina la extensión de los incrementos de volumen en los hemisferios derecho e izquierdo, es importante destacar que la evaluación neurovolumétrica de este estudio se limitó al hipocampo.





## 2. Objetivos e Hipótesis

El principal objetivo de la presente tesis es aportar una mejor comprensión de las bases neurobiológicas de la TEC en pacientes con DRT mediante el estudio de ciertos aspectos que los estudios previos han dejado sin resolver entorno al conocimiento del modo de acción de la TEC (ver apartado 1.3. Fundamentos para la realización de los estudios).

### 2.1. Estudio 1

*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study.* **Cano M**, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, Contreras-Rodríguez O, Camprodon J, de Arriba-Arnau A, Hernández-Ribas R, Pujol J, Soriano-Mas C, Menchón JM. *Brain Stimulation*. 2016 Jan-Feb 9(1): 65-71. D1. F.I.: 6.12.

Los objetivos específicos del estudio fueron: (1) investigar los cambios en la CF intralímbica (es decir, amígdala-CCAsg) y límbico-prefrontal (es decir, amígdala-CPFDL) de pacientes con DRT en el transcurso de un tratamiento con TEC y (2) evaluar un modelo de cambio secuencial en la CF intralímbica y límbico-prefrontal y su impacto en la respuesta clínica mediante un análisis de trayectoria.

Los resultados de estudios previos sobre otros tratamientos antidepressivos (ver apartado 1.3.1. Estudio 1) nos llevaron a plantear la hipótesis de que una interacción compleja entre los cambios intralímbicos tempranos y los cambios límbico-prefrontales tardíos inducidos por la TEC influirán en la mejoría clínica de los pacientes con DRT.

## **2.2. Estudio 2**

*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study.* **Cano M**, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, de Arriba-Arnau A, Gálvez V, Urretavizcaya M, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Translational Psychiatry*. 2017 Feb 7(2): e1023. Q1. F.I.: 4.691.

Los objetivos específicos del estudio fueron: (1) evaluar los cambios en los volúmenes regionales de SG e (2) investigar los cambios en las concentraciones de metabolitos hipocampales de pacientes con DRT en el transcurso de un tratamiento con TEC y (3) estudiar la asociación entre estos cambios de neuroimagen y la mejoría clínica.

Sobre la base de la literatura previa (ver apartado 1.2.4.2. Hallazgos neurovolumétricos), esperábamos encontrar aumentos del volumen regional de SG en estructuras límbicas. También anticipábamos que las concentraciones de metabolitos hipocampales (específicamente NAA y Glu/Gln) cambiarían después del tratamiento, aunque sin poder predecir la dirección de tal cambio. Finalmente, esperábamos que estos hallazgos de neuroimagen se asociasen con la mejoría clínica de los pacientes con DRT tras un tratamiento con TEC.

## **2.3. Estudio 3**

*Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression.* **Cano M**, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R, Contreras-

Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Camprodon JA.  
(Enviado).

En este estudio, el principal objetivo fue evaluar los efectos de la disposición de los electrodos en la TEC, y específicamente, el impacto diferencial de la TEC BIL versus la TEC UN en los cambios neurovolumétricos de todo el cerebro de pacientes con DRT.

A partir de los datos existentes (Oltedal y cols., 2018), hipotetizamos que los pacientes con DRT tratados con TEC BIL, en comparación con los pacientes con DRT que recibieron tratamiento con TEC UN, mostrarían mayores aumentos del volumen de SG en el hemisferio izquierdo.









## 3. Métodos

En el presente apartado se describen las principales características metodológicas de los estudios que conforman esta tesis así como un pequeño resumen de las técnicas usadas para el desarrollo de los objetivos propuestos (ver apartado 2. Objetivos e Hipótesis).

### 3.1. Participantes

Los pacientes con DRT ( $N = 27$ ) incluidos en los estudios que conforman la presente tesis fueron reclutados en dos centros de investigación: el Hospital Universitario de Bellvitge (Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3) y el Hospital General de Massachusetts (Estudio 3). Todos los pacientes cumplieron criterios para un episodio depresivo mayor según el DSM-IV-TR (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000) y entrevistas clínicas estructuradas: la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-Versión Clínica (First y cols., 1997) para los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge y la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (Sheehan y cols., 1998) para los pacientes del Hospital General de Massachusetts. Además, los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge fueron clínicamente evaluados semanalmente utilizando la Escala de Hamilton para la Depresión de 21 ítems (Hamilton, 1960) y los pacientes en el Hospital General de Massachusetts fueron evaluados mediante el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (Rush y cols., 2003).

La muestra ( $N = 10$ ) de participantes sanos (Estudio 1 y Estudio 2) fue reclutada en un entorno sociodemográfico similar al de los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge y, para descartar la posibilidad de una historia

psiquiátrica y/o el uso de medicación psicotrópica, estos participantes fueron sometidos a una anamnesis médica y a la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-Versión no paciente (First y cols., 2007).

Los criterios de exclusión para ambas muestras incluyeron: (1) la presencia o el antecedente de un trastorno médico o neurológico grave, (2) la contraindicación a una exploración por imágenes de RM o una imagen de RM anormal tras la inspección visual y (3) una historia de TEC durante los 12 meses previos.

Los estudios fueron aprobados por el comité ético local de cada centro y se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito después de una descripción detallada del estudio.

### **3.2. Terapia Electroconvulsiva**

Los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge fueron tratados con TEC BIL de pulso breve (0,5-1 ms) utilizando un dispositivo Thymatron System IV. La anestesia se indujo con tiopental intravenoso (2-2,5 mg kg<sup>-1</sup>) y se utilizó succinilcolina (0,5 mg kg<sup>-1</sup>) para la parálisis muscular. La dosis eléctrica inicial se determinó por el método de la mitad de la edad del paciente (Petrides y Fink, 1996) y la dosificación posterior se determinó de acuerdo con la adecuación morfológica de las convulsiones. Los pacientes del Hospital General de Massachusetts fueron tratados con TEC UN de pulso ultrabreve y breve (0,3-0,5 ms) usando una máquina Mecta Corporation Spectrum 5000Q. La anestesia se proporcionó utilizando metohexital (0,8-1,2 mg kg<sup>-1</sup>) para la inducción y

succinilcolina para la relajación muscular (0,5-1 mg kg<sup>-1</sup>). La dosis eléctrica inicial se determinó mediante una titulación progresiva del umbral convulsivo, comenzando por 19 miliculombios para las mujeres y 38 miliculombios para los hombres. Los tratamientos posteriores se realizaron a seis veces el umbral convulsivo estimado. El tratamiento farmacológico se mantuvo constante a lo largo de todo el curso de tratamiento con TEC.

### **3.3. Protocolo de los estudios**

Los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge fueron escaneados cuatro veces: 24-48 horas antes de la primera sesión de TEC (RM1 – basal), 24-48 horas después de la primera sesión de TEC (RM2 – efectos tempranos de la TEC), 24-48 horas después de la novena sesión de TEC (RM3 – efectos intermedios de la TEC) y dos semanas después de la finalización de la TEC (RM4 – efectos a largo plazo de la TEC). Los pacientes del Hospital General de Massachusetts y los participantes sanos fueron escaneados dos veces coincidiendo con la RM1 y la RM4 de los pacientes del Hospital Universitario de Bellvitge.

### **3.4. Principios de la resonancia magnética**

La aparición de la RM a finales de los años setenta marcó un salto cualitativo respecto a sus técnicas de neuroimagen antecesoras (por ejemplo, el TEP) ya que se trata de la técnica de neuroimagen que proporciona el mejor balance entre las propiedades de invasividad, resolución espacial y resolución temporal.

A grandes rasgos la RM aprovecha la susceptibilidad magnética de los protones de hidrógeno presentes en el agua de los tejidos cerebrales. Estas partículas, en condiciones normales, presentan una rotación sobre sí mismas

(espín) alrededor de un eje orientado de forma aleatoria (momento magnético). Cuando se someten a un campo magnético externo  $B_0$ , los diferentes momentos magnéticos del sistema de espines tienden a sincronizarse alineándose a dicho  $B_0$  a través de un proceso denominado resonancia. Posteriormente, al exponerlos a un pulso de radiofrecuencia el eje de este sistema de espines se desvía del  $B_0$ . Cuando cesa el pulso de radiofrecuencia, el sistema de espines se alinea de nuevo al  $B_0$  a través de un proceso denominado relajación donde la energía electromagnética de radiofrecuencia absorbida es re-emitida hacia las bobinas del escáner de RM (Hornak, 2017).

#### **3.4.1. Conectividad funcional en estado de reposo**

La RM funcional (RMf) se sustenta en la detección de los cambios locales en la oxigenación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la actividad neuronal (la señal de Oxigenación-Nivel-Dependiente o BOLD por sus siglas en inglés *blood-oxygenation level dependent signal*). Específicamente, los análisis de CF basados en semillas (o *seed-based analysis* en inglés) extraen la señal BOLD de una región de interés en estado de reposo y correlacionan este patrón de oscilación espontáneo con el de otras regiones cerebrales. Dado que se considera que las regiones con patrones de oscilación similares constituyen una red de regiones interconectadas, este tipo de análisis permite determinar las redes cerebrales de las que puede formar parte la región de interés (Huettel y cols., 2008). Para más información sobre el análisis específico llevado a cabo en la presente tesis puede dirigirse al artículo correspondiente al Estudio 1 (*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by*

*electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study*).

### **3.4.2. Morfometría cerebral longitudinal**

A diferencia del análisis de morfometría cerebral vóxel a vóxel (*voxel-based morphometry* en inglés) que evalúa la densidad de SG a nivel de cada uno de los vóxeles cerebrales de manera transversal, el análisis de morfometría cerebral longitudinal empleado en el Estudio 2 (*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study*) permite comparar la expansión o contracción relativa (es decir, los jacobianos) de cada vóxel entre dos puntos temporales. Cabe señalar que debido a la dependencia de mediciones repetidas característica en los datos longitudinales, este tipo de aproximación longitudinal reduce la variabilidad de la medición incrementando así su potencia (Ashburner y Ridgway, 2012).

Otra medida relativamente novedosa que se puede derivar del análisis de la morfometría cerebral es la covarianza estructural. Específicamente, los análisis de covarianza estructural extraen la señal (es decir, la densidad de SG o, en el caso de la presente tesis, los cambios volumétricos de SG) de una región de interés y correlacionan este valor con el de otras regiones cerebrales. Dado que la existencia de covarianza estructural indica que los volúmenes regionales se coordinan en redes cerebrales que varían juntas en tamaño, este tipo de análisis se ha considerado una medida de conectividad cerebral y neuroplasticidad (Alexander-Bloch y cols., 2013; Evans, 2013).



Para información específica sobre estos tipos de análisis puede dirigirse al artículo correspondiente al Estudio 2.

### **3.4.3. Espectroscopia por resonancia magnética**

La ERM se basa en el estudio bioquímico *in vivo* de los metabolitos cerebrales permitiendo obtener así información metabólica cerebral complementaria a los análisis de morfometría cerebral. Específicamente, la ERM permite obtener un espectro metabólico de una región cerebral de interés basándose en la diferente composición química de sus metabolitos, la cual a su vez, se caracteriza por diferentes frecuencias de resonancia (por ejemplo, el NAA muestra su mayor resonancia en 2,02 partes por millón). Cabe mencionar que la cuantificación de los metabolitos es expresada habitualmente respecto a un estándar de referencia interno como es la creatina (Cr) considerado el metabolito más estable (por ejemplo, NAA/Cr) (Gujar y cols., 2005). Para más información sobre el análisis específico llevado a cabo en la presente tesis puede dirigirse al artículo correspondiente al Estudio 2 (*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study*).

### **3.5. Análisis de trayectoria**

El análisis de trayectoria es un método que permite evaluar el ajuste de modelos teóricos en los que se proponen un conjunto de relaciones de dependencia entre variables. Puede considerarse una extensión del modelo de regresión múltiple, donde no solamente se verifica la contribución directa de un conjunto de variables independientes sobre una dependiente sino también la interacción

entre las variables predictoras y la influencia indirecta de las mismas sobre las variables dependientes. De esta manera, se realizan una serie de regresiones con el objetivo de analizar la relación entre variables independientes y dependientes, las cuales a su vez pueden operar como variables independientes de otras variables incluidas en el modelo (Pérez y cols., 2013).

En este sentido, el análisis de trayectoria se usa para estimar un conjunto de ecuaciones de regresión simultáneas útiles para comprender cómo un grupo de variables se interrelacionan en patrones complejos. Asimismo, se pueden distinguir tres tipos de efectos: (1) efectos directos, que representan la asociación directa de una variable con otra; (2) efectos indirectos, que indican la asociación indirecta de una variable con otra a través de otras variables en el modelo y (3) efectos totales, que estiman la suma de efectos directos e indirectos (Byrne, 2010). Para más información sobre el análisis específico llevado a cabo en la presente tesis puede dirigirse al artículo correspondiente al Estudio 1 (*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study*).







## **4. Resultados**



## 4.1. Estudio 1

*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study.* **Cano M**, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, Contreras-Rodríguez O, Camprodon J, de Arriba-Arnau A, Hernández-Ribas R, Pujol J, Soriano-Mas C, Menchón JM. *Brain Stimulation*. 2016 Jan-Feb 9(1): 65-71. D1. F.I.: 6.12.

Los resultados del Estudio 1 parecen apoyar la hipótesis planteada por el grupo de investigación (ver apartado 2.1. Estudio 1): una disminución temprana significativa de la CF intralímbica predijo significativamente un aumento posterior en la CF límbico-prefrontal, que a su vez predijo significativamente la mejoría clínica de los pacientes con DRT al final de un ciclo de TEC. A continuación se describen los resultados en detalle:

1. Los pacientes con DRT mostraron una disminución de la CF entre la amígdala superficial/centromedial (Asf/cm) derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf2.
2. Los pacientes con DRT manifestaron una disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf3.
3. Los pacientes con DRT exhibieron un aumento de la CF entre la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha entre la RMf1 y la RMf3.
4. La disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf2 afectó directamente a la disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf3.



- 4.1. La disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf2 se asoció indirectamente con el aumento de la CF entre la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha entre la RMf1 y la RMf3.
- 4.2. La disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf2 afectó indirectamente a la mejoría clínica observada al final del tratamiento con TEC.
5. La disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf3 se asoció directamente con el aumento de la CF entre la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha entre la RMf1 y la RMf3.
  - 5.1. La disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la RMf1 y la RMf3 mostró un efecto indirecto sobre la mejoría clínica observada al final del tratamiento con TEC.
6. El aumento de la CF entre la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha entre la RMf1 y la RMf3 tuvo un impacto directo en la mejoría clínica observada al final del tratamiento con TEC.
7. Los pacientes con DRT no mostraron ningún cambio de CF significativo fuera de la red de conectividad predicha.
8. Los pacientes con DRT no mostraron un patrón de CF significativamente diferente de los participantes sanos en la exploración basal (RMf1).
9. Los participantes sanos no mostraron ningún cambio de CF significativo entre sus dos exploraciones.



## Modulation of Limbic and Prefrontal Connectivity by Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depression: A Preliminary Study



Marta Cano <sup>a,b</sup>, Narcís Cardoner <sup>a,b,c,d,\*</sup>, Mikel Urretavizcaya <sup>a,b,c</sup>, Ignacio Martínez-Zalacaín <sup>a</sup>, Ximena Goldberg <sup>a,c</sup>, Esther Via <sup>a,b</sup>, Oren Contreras-Rodríguez <sup>a,c</sup>, Joan Camprodon <sup>e</sup>, Aida de Arriba-Arnau <sup>a</sup>, Rosa Hernández-Ribas <sup>a,b,c</sup>, Jesús Pujol <sup>c,f</sup>, Carles Soriano-Mas <sup>a,c,g,\*\*</sup>, José M. Menchón <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Carlos III Health Institute, CIBERSAM, Spain

<sup>d</sup> Mental Health Department, Parc Taulí Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

<sup>f</sup> MRI Research Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Department of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 May 2015

Received in revised form 11 August 2015

Accepted 28 August 2015

Available online

#### Keywords:

Electroconvulsive therapy

Treatment-resistant depression

Intralimbic modulation

Limbic–prefrontal modulation

Treatment early biomarkers

### ABSTRACT

**Background:** Although current models of depression suggest that a sequential modulation of limbic and prefrontal connectivity is needed for illness recovery, neuroimaging studies of electroconvulsive therapy (ECT) have focused on assessing functional connectivity (FC) before and after an ECT course, without characterizing functional changes occurring at early treatment phases.

**Objective:** To assess sequential changes in limbic and prefrontal FC during the course of ECT and their impact on clinical response.

**Methods:** Longitudinal intralimbic and limbic–prefrontal networks connectivity study. We assessed 15 patients with treatment-resistant depression at four different time-points throughout the entire course of an ECT protocol and 10 healthy participants at two functional neuroimaging examinations. Furthermore, a path analysis to test direct and indirect predictive effects of limbic and prefrontal FC changes on clinical response measured with the Hamilton Rating Scale for Depression was also performed.

**Results:** An early significant intralimbic FC decrease significantly predicted a later increase in limbic–prefrontal FC, which in turn significantly predicted clinical improvement at the end of an ECT course.

**Conclusions:** Our data support that treatment response involves sequential changes in FC within regions of the intralimbic and limbic–prefrontal networks. This approach may help in identifying potential early biomarkers of treatment response.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most common psychiatric disorders and a leading cause of disability worldwide [1]. Despite advances in the understanding of its pathophysiology, pharmacological treatments are only partially effective. Indeed, an

estimated 30% of patients with MDD continue to suffer from refractory symptoms leading to marked functional impairment [2]. Electroconvulsive therapy (ECT) is a well-established alternative for patients with treatment-resistant depression [3]. Although different meta-analyses of randomized controlled trials have consistently confirmed the antidepressant effectiveness of ECT for treatment-resistant depression [4–6], its specific mechanism of action still remains unclear.

Previous research has consistently reported that dysregulation of the limbic and prefrontal connectivity is crucial in the development of the depressive phenotype, and the restoration of the neurophysiological limbic and prefrontal balance leads to illness

\* Corresponding author. Tel.: +0034937231010 ext: 22150; fax: +0034937237181.  
E-mail address: [ncardoner@tauli.cat](mailto:ncardoner@tauli.cat) (N. Cardoner).

\*\* Corresponding author. Tel.: +0034932607500 ext: 2864; fax: +0034932607658.  
E-mail address: [csoriano@idibell.cat](mailto:csoriano@idibell.cat) (C. Soriano-Mas).

recovery [7–10]. Functional connectivity (FC), as assessed with Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), can suitably assess changes in the coordinated pattern of activity of limbic and prefrontal regions. Nevertheless, the modulatory effect of ECT on brain FC has only been studied in a few previous reports. These studies have revealed that the modulation of FC patterns of different regions within the prefrontal cortex (PFC), such as the dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC), is crucial in order to achieve therapeutic response with ECT [11–13]. However, it is worth noting that symptom recovery with other treatments involves not only prefrontal regions, but also limbic regions such as the amygdala and the subgenual anterior cingulate cortex (SgACC) [14,15].

In this context, it has been suggested that activity within the limbic and prefrontal networks may progressively change during symptom recovery. Specifically, while early effects of antidepressant treatment are observed at the limbic level, secondary or late treatment effects are observed in the PFC [7,16]. Nevertheless, neuroimaging studies of ECT have exclusively assessed brain function before and after treatment [11–13], but have not aimed to characterize functional changes occurring at early treatment phases. The measurement of such early-effects may have significant clinical utility as an outcome predictor [17], and may help to unveil the mechanism of action of current antidepressant treatments, including ECT.

The results of these previous studies led us to hypothesize that a complex interaction between early intralimbic and late limbic–prefrontal ECT-induced FC changes will impact on clinical improvement of patients with MDD. Therefore, in order to better characterize how changes in limbic and prefrontal connectivity underpin ECT efficacy, here we assessed a group of treatment-resistant depression patients at four different time-points throughout the entire course of an ECT protocol (i.e., pre-treatment, after one ECT session, after nine ECT sessions, and 15 days after ECT completion). The specific aims of the study were: (1) to assess changes in intralimbic (i.e., amygdala–SgACC) and limbic–prefrontal FC (i.e., amygdala–DLPFC) throughout the course of ECT, and (2) to test a model of sequential change in limbic and prefrontal FC across ECT sessions and their impact on clinical response by means of path analysis.

## Materials and methods

### Participants

Fifteen inpatients with severe treatment-resistant MDD were recruited from the Mood Disorders Inpatient Unit of Bellvitge University Hospital, Barcelona. Psychiatric diagnoses were established using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders–Clinician Version [18], following Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [19] criteria. Diagnostic assessments and clinical outcome measurements were obtained by a senior psychiatrist with extensive experience in mood disorders and the use of these metrics. All patients underwent a clinical assessment prior to ECT, including physical examination, routine blood sampling, EKG and chest x-ray. The concurrent pharmacological regimen of patients with MDD is described in Table S1.

The comparison sample included 10 healthy participants of comparable age, gender and years of education in relation to patients with MDD. In order to rule out the possibility of current or lifetime psychiatric disorders and the use of psychotropic medication, subjects from the comparison group were underwent a medical anamnesis and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders non-patient version [20].

For both groups, exclusion criteria included: (1) the presence or past history of severe medical, neurological or psychiatric disorders

(other than MDD in patients), (2) anxiety comorbidity was not considered an exclusion criterion provided that MDD was the main diagnosis and the primary reason for seeking assistance, (3) contraindication to functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) scanning or abnormal MRI upon visual inspection and (4) a history of ECT during the previous 12 months.

After receiving the approval from the ethical committee of clinical research (CEIC) of Bellvitge University Hospital all participants gave written informed consent to participate in this study, which was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Electroconvulsive therapy

ECT was administered using a Thymatron System IV device (Somatics, LLC). Anesthesia was induced with intravenous thiopental (2–2.5 mg/kg) and succinylcholine (0.5 mg/kg) was used for paralysis. Patients were preoxygenated and then manually ventilated during the duration of anesthesia. All patients were treated with bifrontotemporal ECT. Initial electrical dose was determined by the *half-age method* [21] and subsequent dosing was determined according to seizure adequacy.

### Study protocol

The protocol was designed to characterize longitudinal ECT-induced changes in limbic and prefrontal functional connectivity at different time-points, thus covering the entire course of treatment. Patients with MDD were scanned four times: 24–48 hours before the first ECT session (fMRI1 – baseline), 24–48 hours after the first ECT session (fMRI2 – early ECT effects), 24–48 hours after the ninth ECT session (fMRI3 – intermediate ECT effects), and 2 weeks after the completion of ECT course (fMRI4 – long-lasting ECT effects). Comparison participants were scanned two times, five weeks apart. Moreover, all patients underwent a weekly clinical assessment using the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) [22].

### Image acquisition and preprocessing

Resting-state images were acquired with a 3-T scanner (Philips Achieva, Best, The Netherlands), equipped with an 8-channel SENSE head coil and a single-shot echoplanar imaging (EPI) software. Imaging parameters were as follows: repetition time = 2000 ms; echo time = 35 ms; pulse angle = 90°; field of view 230 × 230 mm; matrix size = 96 × 96 pixels; in-plane resolution = 1.8 × 1.8 mm<sup>2</sup>; slice thickness = 4 mm; interslice gap = 1 mm. Twenty-two interleaved slices parallel to the anterior–posterior commissure line were acquired in descending direction to cover the whole brain. For each subject, a single 6-minute continuous functional sequence was acquired, generating 180 whole-brain EPI volumes. The first four (additional) images in each run were discarded to allow the magnetization to reach equilibrium. We also acquired a high-resolution T1-weighted anatomical image for each subject with 160 slices (repetition time = 8.2 ms; echo time = 3.8 ms; flip angle = 8°; field of view 240 × 240 pixels; in-plane resolution = 0.94 × 0.94 mm<sup>2</sup>; slice thickness = 1 mm) to discard gross radiological alterations.

Imaging data were processed on a Microsoft Windows platform using technical computing software (MATLAB 7.8; The MathWorks Inc, Natick, Mass) and Statistical Parametric Mapping (SPM8; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). After an initial pre-alignment step to the first image of the time-series, motion correction was performed by aligning (within subject) each time-series to the mean image using a least-squares minimization and a 6-parameter (rigid body) spatial transformation. These realigned functional sequences were then coregistered and normalized to the standard Montreal Neurological Institute (MNI)

SPM-EPI template. Finally, data were smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel.

### Regions of interest

We adopted a seed-based approach to assess ECT effects on the pattern of limbic and prefrontal FC. Specifically, from each individual resting-state time-series we extracted the signal from four seed-regions of interest (two per hemisphere), located at the laterobasal (lBA) and superficial-centromedial (sf/cmA) nuclei of the amygdala. Seeds were defined with the MarsBar region-of-interest toolbox [23] as 3.5 mm radial spheres centered at the following MNI coordinates (following Baur et al. (2013) proposal [24]): (i) left lBA [ $x = -26, y = -5, z = -23$ ] and (ii) right lBA [ $x = 29, y = -3, z = -23$ ]; and (iii) left sf/cmA [ $x = -19, y = -5, z = -15$ ] and (iv) right sf/cmA [ $x = 23, y = -5, z = -13$ ]. Importantly, such amygdala seeds overlapped with the amygdala sub-regions from the Jülich histological atlas [25]. In addition, to obtain maximally specific FC maps, these seeds were spatially separated by at least 8 mm ( $>1$  FWHM) according to the formula:

$$\sqrt{((x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2)}$$

where ( $x_1, y_1, z_1$  and  $x_2, y_2, z_2$ ) refer to the coordinates of any two voxels in MNI space.

In order to assess FC within the intralimbic and limbic-prefrontal networks, we also defined bilateral anatomical masks of our target regions of interest: SgACC (Brodmann area 25) and DLPFC (Brodmann area 9). These masks were created using the WFU\_PickAtlas toolbox (Wake Forest University School of Medicine) implemented in SPM8 [26] (see Fig. 1).

In addition to our signals of interest, we derived estimates of white matter, cerebrospinal fluid (CSF) and global brain signal fluctuations to be included as nuisance variables in first-level analyses. Specifically, white matter and CSF SPM tissue probability maps were eroded so to keep voxels with a probability of at least 0.2 or 0.6 of being white matter or CSF, respectively. Such tissue-specific masks were then binarized to create nuisance variable masks, together with a binary mask for global brain signal, which was the sum of the white matter and CSF masks plus a gray matter mask. Nuisance signals

were derived from each mask by averaging signal from all in-mask voxels across the time-series.

### Statistical analyses

First-level connectivity maps of each seed were extracted for each participant by estimating the regression coefficient between the seed's and each brain voxel's time series. A high-pass filter set at 128 s was used to remove low-frequency drifts of less than approximately 0.008 Hz, and, before model estimation, the three nuisance covariates were mutually orthogonalized using an iterative Gram-Schmidt procedure. First-level images of each participant were then included in a second-level (group) analysis. We used a flexible factorial model to derive  $t$ -statistic maps comparing the FC patterns of patients with MDD across fMRI assessments. Specifically, we estimated 12 SPM models, resulting from the analysis of four seeds of interest (left lBA, right lBA, left sf/cmA and right sf/cmA) and three different comparisons between time-points (from fMRI1 to fMRI2, from fMRI1 to fMRI3 and from fMRI1 to fMRI4). We considered only examining changes relative to baseline to facilitate interpretation of findings.

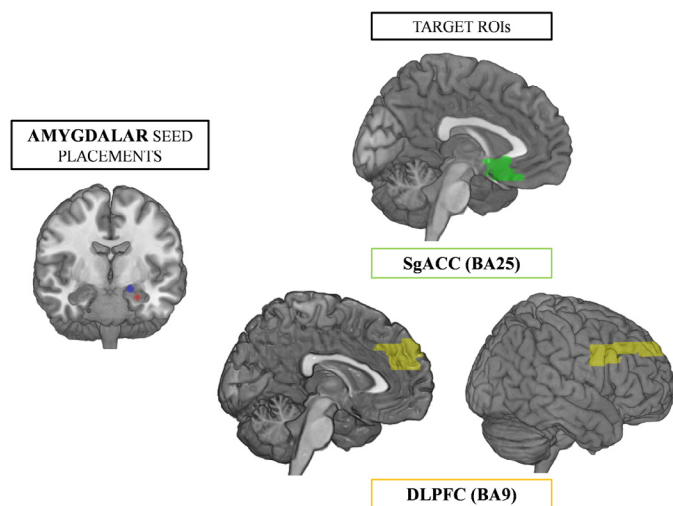
Likewise, as a complementary analysis, in healthy participants we estimated, for each seed-region of interest, the changes in FC observed between their two scans (obtained 5 weeks apart). This analysis permitted detecting possible repetition (inter-scan) effects.

Within each SPM model we applied a small volume-corrected analysis focused on our target regions of interest. Specifically, in the first comparisons between time-points we applied anatomical masks (see above), which were then followed by statistical masks based on the pattern of significant results of these first comparisons to evaluate the progression of early effects. In all cases, statistical significance was set at  $p < 0.05$ , Family-Wise error (FWE) corrected for multiple comparisons across all in-mask voxels (i.e., using small-volume correction procedures).

### Model of clinical response

Clinical response was measured by the percentage change in HRSD score between fMRI1 and fMRI4 sessions. Likewise, from the above imaging analyses, we extracted the  $\beta$  estimates of FC between our regions of interest from the significant or trend-level significant time-point differences (see Results, Neuroimaging analyses section, below). Then, we calculated the absolute difference in FC across the different time-points in order to facilitate the interpretation of the results.

To assess for the association between clinical response and brain connectivity changes, we firstly conducted an *a priori* Pearson correlation analysis between HRSD percentage reduction and FC changes (Table S2). This was followed by a path analysis with maximum likelihood estimation to evaluate the effect of sequential FC changes on clinical outcome. Path analysis is used to estimate a set of simultaneous regression equations useful for understanding how a group of variables interrelate in complex patterns. In this sense, three types of effects can be distinguished: (1) direct effects, which represent the direct association of one variable with another; (2) indirect effects, which indicate the indirect association of one variable with another through other variables in the model; (3) total effects, which estimate the addition of direct and indirect effects. The first step lies in testing an initial just-identified or saturated model in which the number of free parameters equals the number of known values (i.e., a model with zero degrees of freedom). The following steps consist in performing a trimming of this saturated model retaining the significant or trend-level significant paths and dropping the non-significant paths [27].



**Figure 1.** Depiction of seed and target regions of interest. **Seed regions:** Blue color denotes the superficial-centromedial amygdala placement. Red color denotes the laterobasal amygdala placement. **Target regions:** SgACC (BA25), subgenual anterior cingulate cortex (Brodmann area 25); DLPFC (BA9), dorso-lateral prefrontal cortex (Brodmann area 9).

Specifically, in this study, we tested direct and indirect predictive effects of early ECT-induced FC changes on later connectivity changes and the effects of both early and late connectivity changes on clinical response. Model fit indices are presented in online Supplementary Material.

Sociodemographic and clinical data were analyzed with SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Path analysis was performed using AMOS 20.0 software and the significance of indirect effects was tested using bootstrapping methodology [28].

## Results

Two patients withdrew from the study after the second neuroimaging assessment because of technical reasons. Consequently, only thirteen patients with MDD were included in the analyses involving fMRI3 and fMRI4 acquisitions.

### Sociodemographic and clinical characteristics

Fifteen patients with MDD underwent an acute ECT course. According to clinical criteria, they received two or three bilateral ECT sessions per week (mean number of sessions per week (s.d.) = 2.47 (0.39)) averaging 12 ECT sessions per patient (mean ECT sessions (s.d.) = 11.5 (3.59)). Patients with MDD showed a significant within-subject reduction in depression severity, as measured by a HRSD change between fMRI1 and fMRI4 assessments (paired *t*-test:  $t = 10.083$ ;  $df = 12$ ;  $p < 0.001$ ). Two weeks after treatment completion (fMRI4) twelve out of thirteen patients (92%) achieved clinical remission (HRSD score  $\leq 7$  points). Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples are summarized in Table 1.

### Neuroimaging analyses

Patients with MDD showed a decrease in FC between the right sf/cmA and the left SgACC between fMRI1 and fMRI2 ( $t = 4.28$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0.020$ ). This FC decrease remained significant between fMRI1 and fMRI3 ( $t = 3.49$ ;  $df = 21$ ;  $p = 0.029$ ). In addition, between fMRI1 and fMRI3, an increase in FC between the right sf/cmA and the right DLPFC was observed ( $t = 4.46$ ;  $df = 21$ ;  $p = 0.098$ ), although this finding was only observed at a trend level (see Table 2 and Fig. 2).

By contrast, FC patterns of the left sf/cmA and both lbA seed regions showed no significant differences across time-points. Likewise, we did not detect FC changes between fMRI1 and fMRI4 for any of the seed regions of interest.

Importantly, given recent evidence suggesting that controlling for global signal can introduce spurious correlations into results of FC [29], we repeated the above analyses without removing global signal, and all results were unaffected. These analyses are presented in Supplementary Material.

Moreover, healthy participants did not show any significant functional connectivity changes between their two scans in any pair of regions assessed. Finally, in a complementary whole brain exploratory analysis we observed no significant FC changes outside our predicted network of connectivity. Likewise, we examined our data for the presence of increased limbic and/or decreased limbic-prefrontal connectivity within the MDD group at baseline, obtaining no significant results.

### Model of clinical response

The final model (model 2) showed that (1) right sf/cmA–left SgACC FC decrease between fMRI1 and fMRI2 was directly affecting the sf/cmA–left SgACC FC decrease between fMRI1 and fMRI3, (2) sf/cmA–left SgACC FC decrease between fMRI1 and fMRI3 was directly associated with the right sf/cmA–right DLPFC FC increase

**Table 1**

Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples.

Sociodemographic and clinical variables <sup>1</sup>	Patients with MDD (n = 15)	Comparison participants (n = 10)	Statistic <sup>2</sup>	df	p Value
<b>Age</b> , years: mean (s.d.)	57.73 (11.85)	54.4 (8.37)	0.769	23	0.450
<b>Gender</b> , male: n (%)	7 (46.7)	5 (50)	0.027	1	0.870
<b>Education</b> , years: mean (s.d.)	9.8 (5.45)	12.44 (3.39)	-1.3	22	0.206
<b>Psychotic symptoms</b> : n (%)	6 (40)				
<b>Comorbid anxiety disorder</b> : n (%)	4 (26.7)				
<b>Age at onset</b> , years: mean (s.d.)	38.64 (18.27)				
<b>Duration of current episode</b> , weeks: mean (s.d.)	54.93 (124.92)				
<b>Number episodes</b> : mean (s.d.)	4.28 (2.55)				
<b>HRSD1</b> <sup>3</sup> : mean (s.d.)	30.47 (8.53)				
<b>HRSD4</b> : mean (s.d.)	3.31 (2.81)				
<b>MSM</b> : mean (s.d.)	9.73 (1.44)				
<b>Drugs</b> : %					
Antidepressant	100				
Antipsychotics	80				
Lithium	13.3				
Anxiolytics	53.3				
<b>Previous treatment strategy</b> : %					
Augmentation plus combination	80				
Augmentation	20				
ECT	20				

MDD, Major Depression Disorder; *df*, degrees of freedom; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; MSM, Maudsley Staging Model; ECT, Electroconvulsive Therapy.

<sup>1</sup> No significant differences were observed between groups in any of the variables.

<sup>2</sup> Independent samples *t*-test for continuous variables,  $\chi^2$  test for categorical variables.

<sup>3</sup> This number indicates the time-point corresponding to HRSD score. (1) Score in the first neuroimaging assessment and (4) score in the fourth neuroimaging assessment.

between fMRI1 and fMRI3, and (3) right sf/cmA–right DLPFC FC increase between fMRI1 and fMRI3 was directly impacting on clinical improvement between fMRI1 and fMRI4 assessments. Moreover, model 2 showed that right sf/cmA–left SgACC FC decrease between fMRI1 and fMRI2 was indirectly associated with right sf/cmA–right DLPFC FC increase between fMRI1 and fMRI3 (standardized indirect effect = 0.263;  $p = 0.033$ ) and clinical improvement (standardized indirect effect = 0.205;  $p = 0.031$ ). Right sf/cmA–left SgACC FC decrease between fMRI1 and fMRI3 also showed an indirect effect on clinical improvement (standardized indirect effect = 0.414;  $p = 0.017$ ). The saturated test model (model 0) where both early and late ECT-induced FC changes directly affected clinical outcome, as well as model 2 and its standardized regression weights are shown in Fig. 3.

### Model trimming

Model 0 showed a lack of statistical significance of the direct effects on clinical response of the right sf/cmA–left SgACC FC decrease (fMRI1–fMRI2 and fMRI1–fMRI3). Conversely, the predictive effect on clinical response of right sf/cmA–right DLPFC FC increase almost reached statistical significance ( $p = 0.066$ ). Therefore, we analyzed another model (model 1) that excluded the direct effect of right sf/cmA–left SgACC on clinical improvement, while maintaining the direct association between right sf/cmA–right DLPFC and clinical improvement. This model showed good fit statistics (Table 3).

**Table 2**  
Brain areas showing functional connectivity changes in patients with Major Depression Disorder.

Seed region	fMRI time	x	y	z	t Value	df	p Value <sup>1</sup>	Target region
rsf/cmA	fMRI1–fMRI2	-2	6	-12	4.28	23	0.020	lSgACC ↓
	fMRI1–fMRI3	-4	2	-16	3.49	21	0.029	lSgACC ↓
	fMRI1–fMRI3	58	10	38	4.46	21	0.098	rDLPFC ↑

rsf/cmA, right superficial–centromedial amygdala; lSgACC, left subgenual anterior cingulate cortex; rDLPFC, right dorso-lateral prefrontal cortex; fMRI, functional magnetic resonance image; df degrees of freedom. x, y, z coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space. Upward and downward arrows indicate the sense of functional connectivity changes between the two time-points.

<sup>1</sup> FWE corrected for multiple comparisons.

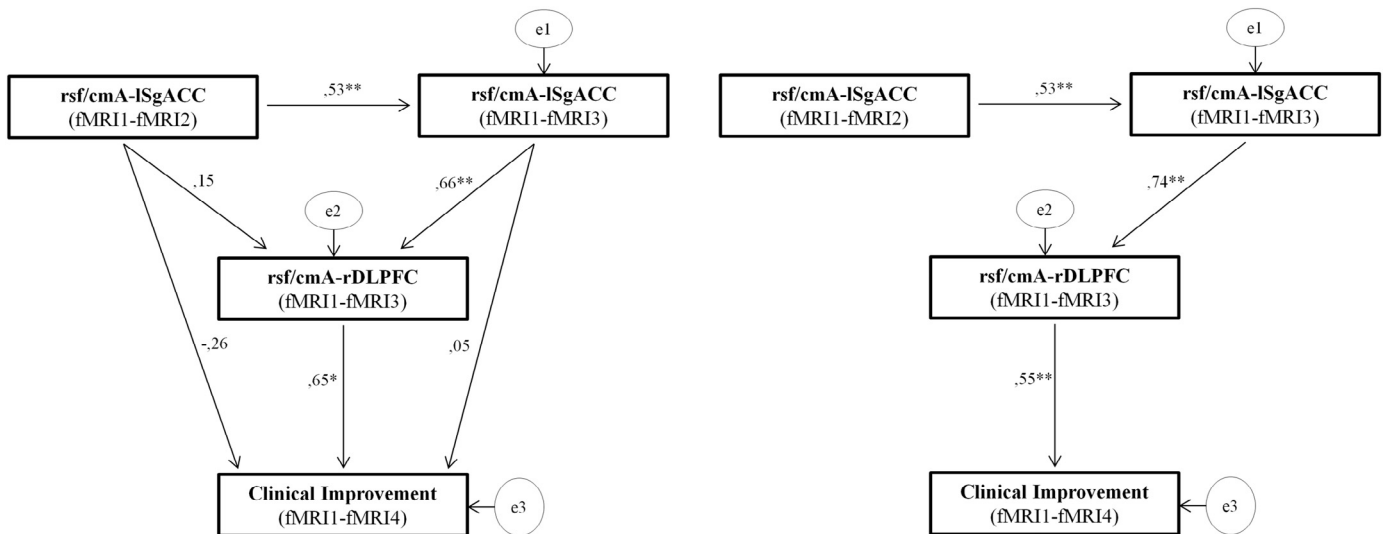
However, since the relationship between right sf/cmA–left SgACC FC change between fMRI1 and fMRI2 and right sf/cmA–right DLPFC FC change was not significant, a more parsimonious model (model 2), excluding such relationship, was tested. Model 2 also showed a good fit to the data, and all direct effects were highly significant. Therefore, model 2 was considered to best represent the observed relationships between the variables.

**Discussion**

In the present study we assessed ECT modulatory action on intralimbic and limbic–prefrontal networks connectivity in patients with treatment-resistant MDD. Specifically, we analyzed resting-state FC changes between the amygdala, subgenual anterior cingulate cortex (SgACC) and dorso-lateral prefrontal cortex



**Figure 2.** (A) Functional connectivity (FC) between right superficial–centromedial amygdala (sf/cmA) and left subgenual anterior cingulate cortex (SgACC) decreased between the first functional magnetic resonance image (fMRI1) and fMRI2 in patients with Major Depressive Disorder (MDD); (B) FC between right sf/cmA and left SgACC decreased between fMRI1 and fMRI3 in patients with MDD; (C) FC between right sf/cmA and right dorso-lateral prefrontal cortex increased between fMRI1 and fMRI3 in patients with MDD. In C, only the lateral part of Brodmann area 9 is outlined. Color bar represents t value.



**Figure 3.** Path analysis: Model 0 (left) and model 2 (right). rsf/cmA–lSgACC, functional connectivity (FC) between right superficial–centromedial amygdala and left subgenual anterior cingulate cortex; rsf/cmA–rDLPFC, FC between right superficial–centromedial amygdala and right dorso-lateral prefrontal cortex; fMRI, functional magnetic resonance image. \*\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ). \* Trend toward significance ( $p < 0.1$ ).

**Table 3**  
Model fit indices for tested models.

Fit indices	$\chi^2$	df	p Value	GFI > 0.95	RMSEA < 0.05	CFI > 0.95
Model 1	0.872	2	0.647	0.966	0	1
Model 2	1.294	3	0.731	0.952	0	1

df, degrees of freedom; GFI, goodness of fit index; RMSEA, root mean square error of approximation; CFI, comparative fit index.

(DLPFC) covering a whole ECT course with four sequential fMRI assessments. We observed a decrease of resting-state FC between right superficial-centromedial amygdala (rsf/cmA) and left SgACC (lSgACC) between baseline (fMRI1) and the imaging assessment performed after the first ECT session (fMRI2). Importantly, this FC decrease remained significant after the ninth ECT session (fMRI3). In the case of FC between the amygdala and the DLPFC, a rise in connectivity between rsf/cmA and right DLPFC (rDLPFC) was observed from baseline to the imaging assessment performed after the ninth ECT session (fMRI3). In addition, path analysis indicated that such connectivity changes were associated with clinical improvement. Thus, our results provide evidence for the involvement of limbic and prefrontal circuitry in MDD recovery after ECT and also about the sequential changes leading to such clinical remission.

Our findings are consistent with previous MDD imaging studies which have pointed to pathological hyperconnectivity between the amygdala and SgACC in depression [9,10]. Importantly, ECT modulation of such hyperconnectivity was restricted to the sf/cmA region, which is in perfect agreement with the pattern of FC described for this region of the amygdala in healthy controls [30]. As a result of the role of this network in the attribution of emotional relevance to external stimuli [31], an occurrence which is abnormally increased in MDD [32–34], heightened connectivity between such structures could ultimately promote repetitive attributions of negative valence [16]. Indeed, in a recent study Davey et al. (2015) [35] reported that negative affectivity in adolescents was positively correlated with amygdala–subgenual cortex connectivity. Although caution is needed when comparing adolescent and adult samples, our results are in agreement with this study, and suggest that ECT might act, in part, through the reduction of amygdala–subgenual cortex connectivity, leading to a normalization of depression-related negative affectivity.

Our finding of increased connectivity between the rsf/cmA and the rDLPFC is also in agreement with previous studies, which have typically reported abnormally decreased limbic–prefrontal connectivity in depressed patients compared to healthy controls [9]. In this sense, it could be interpreted that an increase in rsf/cmA–rDLPFC connectivity after ECT might be associated with the restoration of DLPFC control over the limbic system, which could ultimately favor the use of emotional regulation strategies.

The path analysis of our data provided a first approximation to the complex pattern of limbic and prefrontal connectivity changes in patients with resistant MDD treated with ECT. Our results suggested that a decrease in FC between the rsf/cmA and the lSgACC was indirectly associated with clinical improvement. Additionally, this indirect path depended on a gain in FC between the rsf/cmA and the rDLPFC, which directly predicted clinical improvement. From this finding, we suggest that changes in amygdala–subgenual cortex connectivity could constitute a potential early biomarker of treatment response.

Indeed, our results could indicate that ECT action on brain connectivity follows a sequential pattern. Specifically, our analysis showed an incipient intralimbic effect, which emerges from baseline to the first ECT and which remains significant after the ninth ECT treatment. This incipient intralimbic effect thereupon gives way to subsequent limbic–prefrontal modulation, with this shift being

evident from baseline to the ninth ECT treatment. Interestingly, this same pattern is seen in pharmacotherapy and deep brain stimulation (DBS). Initially, these treatments may trigger emotion regulation by means of a limbic modulation, which is followed by a modulation of PFC activity [7,16,33].

It should be also noted that these findings were lateralized to the right sf/cmA. These results are consistent with the right-hemisphere hypothesis, which emphasizes that the right hemisphere is specialized in emotional processing [36], and yet still is in agreement with the valence-specific hypothesis that highlights the preferential focus of the right hemisphere for processing negative emotions [37]. Therefore, due to the relevance of the right hemisphere in the creation and maintenance of negative affectivity, the right lateralization of our findings is not surprising.

This study has a number of limitations. Firstly, given the small number of patients included, the results of our study should be considered preliminary and, therefore, replication with a larger sample is warranted. In this sense, we did not correct for the number of FC maps assessed since this would have probably resulted in an excessively restrictive threshold. Nevertheless, we covered the entire course of ECT with repeated measures to provide a deeper understanding of longitudinal changes in circuitry, as well as their relationship with clinical response. Secondly, we cannot determine what effect, if any, the concurrent pharmacological treatment had on our results, although in an attempt to minimize this confounding effect, pharmacological treatment was not modified throughout the entire ECT course.

## Conclusions

Our findings suggest that one possible mechanism of ECT action may be the reduction of intralimbic hyperconnectivity, which may then allow the PFC to regain control of limbic system activity. In this sense, FC changes restricted solely to limbic or PFC structures are not sufficient for clinical improvement. Instead, we suggest that a complex interaction between these regions is needed to bring about significant clinical recovery.

## Acknowledgments

This study was supported in part by the Carlos III Health Institute (PS09/01961, PI13/01958 and CIBER-CB06/03/0034), FEDER funds, “A way to build Europe”, and by the Agency of University and Research Funding Management of the Catalan Government (AGAUR; 2014SGR1672). M.C. is supported by a grant from the Spanish Ministry for Education, Culture and Sport (FPU13/02141). X.G. and O.C.-R. are supported by Sara Borrell postdoctoral fellowships from the Carlos III Health Institute (CD13/00282 and CD14/00246). C.S.-M. is funded by a Miguel Servet contract from the Carlos III Health Institute (CP10/00604).

## Conflicts of interest

None.

## Appendix: Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at doi:10.1016/j.brs.2015.08.016.

## References

- [1] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, <http://www.who.int/healthinfo/global\_burden\_disease/GBD\_report\_2004update\_full.pdf?ua=1>; 2008 [accessed 28.09.15].

- [2] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
- [3] Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007;357:1939–45.
- [4] The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799–808.
- [5] Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004;20:13–20.
- [6] Weiner R, Lisanby SH, Husain MM, Morales OG, Maixner DF, Hall SE, et al. Electroconvulsive therapy device classification: response to FDA advisory panel hearing and recommendations. *J Clin Psychiatry* 2013;74:38–42.
- [7] Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193–207.
- [8] Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192–216.
- [9] Lu Q, Haoran L, Luo G, Wang Y, Tang H, Han L, et al. Impaired prefrontal-amygdala effective connectivity is responsible for the dysfunction of emotion process in major depressive disorder: a dynamic causal modeling study on MEG. *Neurosci Lett* 2012;523:125–30.
- [10] Connolly CG, Wu J, Ho TC, Hoefft F, Wolkowitz O, Eisendrath S, et al. Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2013;74:898–907.
- [11] Beall EB, Malone DA, Dale RM, Muzina DJ, Koenig KA, Bhattacharrya PK, et al. Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *J ECT* 2012;28:234–41.
- [12] Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC, et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:1464–8.
- [13] Abbott CC, Lemke NT, Gopal S, Thoma RJ, Bustillo J, Calhoun VD, et al. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. *Front Psychiatry* 2013;4:e10.
- [14] Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, et al. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 2004;22:409–18.
- [15] Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1334–44.
- [16] DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy vs. medications for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:788–96.
- [17] Papakostas GI, Fava M. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:439–51.
- [18] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV). American Psychiatric Press; 1997.
- [19] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV-TR). APA; 2000.
- [20] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – non-patient edition (SCID-I/NP). Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2007.
- [21] Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther* 1996;12:138–46.
- [22] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- [23] Brett MA, Anton JL, Valabregue R, Poline J. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Neuroimage* 2002;16:497 (abstract).
- [24] Baur V, Hänggi J, Langer N, Jäncke L. Resting-state functional and structural connectivity within an insula-amygdala route specifically index state and trait anxiety. *Biol Psychiatry* 2013;73:8–92.
- [25] Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 2005;210:343–52.
- [26] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19:1233–9.
- [27] Byrne BM. Structural equation modeling with AMOS. 2nd ed. New York: 2010.
- [28] Shrout PN, Bolger N. Mediation in experimental and nonexperimental studies: new procedures and recommendations. *Psychol Methods* 2002;7:422–45.
- [29] Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K, Chen G, Jo HJ, Martin A, et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect* 2012;2:25–32.
- [30] Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Gotimer K, et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage* 2009;45:614–26.
- [31] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003;54:504–14.
- [32] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception ii: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515–28.
- [33] Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008;213:93–118.
- [34] Carballedo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E, Schoepf V, Bokde A, Möller H, et al. Functional connectivity of emotional processing in depression. *J Affect Disord* 2011;134:272–9.
- [35] Davey CG, Whittle S, Harrison BJ, Simmons JG, Byrne ML, Schwartz OS, et al. Functional brain-imaging correlates of negative affectivity and the onset of first-episode depression. *Psychol Med* 2015;45:1001–9.
- [36] Borod JC, Cicero BA, Obler LK, Welkowitz J, Erhan HM, Santschi C, et al. Right hemisphere emotional perception: evidence across multiple channels. *Neuropsychology* 1998;12:446–58.
- [37] Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. The right-hemisphere and valence hypotheses: could both be right (and sometimes left)? *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2:240–5.



## Supplementary Material

**Table SM1.** Concurrent pharmacological regimen of patients with MDD

Subject	SSRI (mg/day)	SNRI (mg/day)	NaSSA (mg/day)	TCA (mg/day)	SGA (mg/day)	Lithium (mg/day)	Pregabalin (mg/day)	BZD (mg/day)
1	Fluoxetine (20)	Venlafaxine (300)			Olanzapine (10)			
2		Venlafaxine (300)			Olanzapine (20)			Lormetazepam (2)
3	Paroxetine (20)	Venlafaxine (300)				Lithium (1200)		
4		Duloxetine (90)	Mirtazapine (30)		Quetiapine (150)			
5	Fluoxetine (60)				Quetiapine (150)			
6		Venlafaxine (375)	Mianserine (30)		Quetiapine (150)		Pregabalin (225)	
7		Duloxetine (120)	Mirtazapine (30)					Flunitrazepam (1)
8		Venlafaxine (225)		Imipramine (100)				Lormetazepam (2)
9		Venlafaxine (300)			Olanzapine (20)			Clonazepam (2)
10		Duloxetine (120)	Mirtazapine (45)		Olanzapine (5)			
11	Paroxetine (60)	Duloxetine (60)			Quetiapine (150)			Flunitrazepam (1)
12	Sertraline (100)		Mirtazapine (30)	Imipramine (250)	Aripiprazole (5)			Lormetazepam (2)
13	Fluoxetine (60)	Venlafaxine (150)		Imipramine (200)	Olanzapine (5)	Lithium (600)		
14		Duloxetine (60)	Mirtazapine (30)	Imipramine (50)	Risperidone (1)			Clonazepam (1)
15	Escitalopram (20)		Mirtazapine (30)	Clomipramine (225)	Olanzapine (5)			

SSRI, Serotonine-Selective-Reuptake-Inhibitor; SNRI, Serotonine-Noradrenaline-Reuptake-Inhibitor; NaSSa, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant; TCA, Tricyclic Antidepressants; SGA, Second Generation Antipsychotics; BZD, Benzodiazepines

**Table SM2.** Pearson's correlations between functional connectivity and clinical improvement

	rsf/cmA-lSgACC (fMRI1-fMRI2)	rsf/cmA-lSgACC (fMRI1-fMRI3)	rsf/cmA-rDLPFC (fMRI1-fMRI3)	Clinical Improvement (fMRI1-fMRI4)
rsf/cmA-lSgACC (fMRI1-fMRI2)	-	0.530*	0.498	0.088
rsf/cmA-lSgACC (fMRI1-fMRI3)	0.530*	-	0.741**	0.393
rsf/cmA-rDLPFC (fMRI1-fMRI3)	0.498	0.741**	-	0.555**
Clinical Improvement (fMRI1-fMRI4)	0.088	0.393	0.555**	-

*rsf/cmA-lSgACC*, functional connectivity (FC) between right superficial-centromedial amygdala and left subgenual anterior cingulate cortex; *rsf/cmA-rDLPFC*, FC between right superficial-centromedial amygdala and right dorso-lateral prefrontal cortex; *fMRI*, functional magnetic resonance image

\*\*Statistically significant ( $p < 0.05$ ) \*Trend towards significance ( $p < 0.1$ )

### Model fit indices of path analysis

Model fit of path analysis was assessed using the following indices [1]: i)  $\chi^2$ , which acts as a measure of misfit where non-significant values imply a good fit of the model to the data; ii) goodness of fit index (GFI), which indicates the proportion of the variance in the sample variance-covariance matrix that is accounted for by the model (expected to be greater than 0.95); iii) root mean square error of approximation (RMSEA), which estimates the lack of fit compared to the saturated model (where values up to 0.05 indicate a good fit); and iv) comparative fit index (CFI), which compares the fit of the proposed model to a null model where none of the variables are related between each other (values greater than 0.95 indicate a good fit).

[1] Byrne BM. Structural equation modeling with AMOS. 2nd ed. New York; 2010.

## Effect of global signal regression

Global signal regression is a controversial resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data-processing step [2, 3]. The use of global signal regression in this study was motivated by evidence that it can improve neuroanatomical specificity [4]. However, given the evidence suggesting that it can also introduce spurious correlations into results, we repeated the analyses without removal of the global signal. Our results remained significant at the intralimbic level (progressive decrease of rsf/cmA-lSgACC connectivity from fMRI1 to fMRI3: fMRI1-fMRI2,  $t = 4.11$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0.005$  and fMRI1-fMRI3,  $t = 2.94$ ;  $df = 21$ ;  $p = 0.040$ ), and the significance of the fMRI-fMRI3 change in rsf/cmA-rDLPFC connectivity was actually increased, now surviving the correction for multiple comparisons ( $t = 4.66$ ;  $df = 21$ ;  $p = 0.002$ ).

Above findings demonstrated that changes across-time in region-to-region functional connectivity were not affected by global regression. Moreover, we complemented these analyses by also assessing the effects of global regression on region-to-region connectivity; that is, focusing, within the patient sample, on the functional connectivity between two structures in a particular time point. In this case, the analyses showed that the significant positive correlation between rsf/cmA and lSgACC in fMRI1 ( $t = 3.44$ ;  $df = 14$ ;  $p = 0.048$ ) remained significant after excluding global signal from the analysis ( $t = 3.55$ ;  $df = 14$ ;  $p = 0.038$ ), while the trend-level anticorrelation between rsf/cmA and rDLPFC in fMRI1 ( $t = -2.88$ ;  $df = 14$ ;  $p = 0.075$ ) became fully significant when not including global signal as a covariate ( $t = -3.22$ ;  $df = 14$ ;  $p = 0.042$ ).

Therefore, although there is evidence supporting that global signal regression may result in spurious anticorrelations, our results do not seem to concur with these notions.

Indeed, our findings might even indicate that the anticorrelation between rsf/cmA and

rDLPFC would only become fully significant when global noise was included in the model, thus suggesting that controlling for global signal might be more parsimonious.

[2] Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB, Bandettini PA. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 2009; 44: 893-905.

[3] Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K, Chen G, Jo HJ, Martin A, et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect* 2012; 2: 25-32.

[4]







## 4.2. Estudio 2

*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study.* **Cano M**, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, de Arriba-Arnau A, Gálvez V, Urretavizcaya M, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Translational Psychiatry*. 2017 Feb 7(2): e1023. Q1. F.I.: 4.691.

Los resultados del Estudio 2 parecen apoyar la hipótesis planteada por el grupo de investigación (ver apartado 2.2. Estudio 2): se encontró un aumento del volumen de SG del LTM y la CCAr. Además, el aumento del volumen de SG del LTM izquierdo se asoció con una disminución de la concentración de NAA hipocampal, un aumento de la concentración de Glu/Gln hipocampal y la mejoría clínica de los pacientes con DRT tras la TEC. A continuación se describen los resultados en detalle:

1. Los pacientes con DRT, a diferencia de los participantes sanos, mostraron un aumento del volumen de SG del LTM, incluyendo la amígdala, el hipocampo y la corteza parahipocampal bilaterales, y de la CCAr derecha entre la RM1 y la RM3.
  - 1.1. El aumento del volumen de SG del LTM izquierdo entre la RM1 y la RM3 correlacionó con el aumento del volumen de SG del LTM derecho entre la RM1 y la RM3.



- 1.2. El aumento del volumen de SG del LTM izquierdo entre la RM1 y la RM3 correlacionó con el aumento de volumen de SG de la CCAr derecha entre la RM1 y la RM3.
2. Los pacientes con DRT mostraron una disminución de la concentración de NAA/Cr hipocampal entre la RM1 y la RM3.
  - 2.1 El aumento del volumen de SG del hipocampo izquierdo entre la RM1 y la RM3 se asoció con la disminución de la concentración de NAA/Cr hipocampal entre la RM1 y la RM3.
3. Los pacientes con DRT mostraron un aumento de la concentración de Glu/Gln/Cr hipocampal entre la RM1 y la RM3.
  - 3.1. El aumento del volumen de SG del hipocampo izquierdo entre la RM1 y la RM3 se relacionó con el aumento de la concentración de Glu/Gln/Cr hipocampal entre la RM1 y la RM3.
4. El aumento del volumen de SG del LTM izquierdo entre la RM1 y la RM3 se asoció con la mejoría clínica observada al final del tratamiento con TEC.
5. Los pacientes con DRT, a diferencia de los participantes sanos, manifestaron un aumento del volumen de SG del LTM, incluyendo la amígdala, el hipocampo y la corteza parahipocampal bilaterales, entre la RM1 y la RM4.

6. Los pacientes con DRT no mostraron un patrón neurovolumétrico significativamente diferente de los participantes sanos en la exploración basal (RM1).
7. Los pacientes con DRT no mostraron un patrón neurometabólico significativamente diferente de los participantes sanos en ninguna de las exploraciones.
8. Los participantes sanos no mostraron ningún cambio neurometabólico significativo entre sus dos exploraciones.

## ORIGINAL ARTICLE

# Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study

M Cano<sup>1,2</sup>, I Martínez-Zalacaín<sup>1</sup>, Á Bernabéu-Sanz<sup>3</sup>, O Contreras-Rodríguez<sup>1,4</sup>, R Hernández-Ribas<sup>1,2,4</sup>, E Via<sup>5</sup>, A de Arriba-Arnau<sup>1</sup>, V Gálvez<sup>6</sup>, M Urretavizcaya<sup>1,2,4</sup>, J Pujol<sup>4,7</sup>, JM Menchón<sup>1,2,4</sup>, N Cardoner<sup>5</sup> and C Soriano-Mas<sup>1,4,8</sup>

Recent research suggests that neuroplastic and neuroinflammatory changes may account for the mode of action of electroconvulsive therapy (ECT), although extant data do not allow for a clear disambiguation between these two hypotheses. Multimodal neuroimaging approaches (for example, combining structural and metabolic information) may help in clarifying this issue. Here we aimed to assess longitudinal changes in (i) regional gray matter (GM) volumes and (ii) hippocampal metabolite concentrations throughout an acute course of bitemporal ECT, as well as (iii) to determine the association between imaging changes and clinical improvement. We assessed 12 patients with treatment-resistant depression (TRD) at four time points (pre-treatment, after the first ECT session, after the ninth ECT session and 15 days after ECT course completion) and 10 healthy participants at two time points, 5 weeks apart. Patients with TRD showed bilateral medial temporal lobe (MTL) and perigenual anterior cingulate cortex volume increases. Left MTL volume increase was associated with (i) a hippocampal *N*-acetylaspartate concentration decrease, (ii) a hippocampal Glutamate+Glutamine concentration increase and (iii) significant clinical improvement. The observed findings are, in part, compatible with both neuroplastic and neuroinflammatory changes induced by ECT. We postulate that such phenomena may be interrelated, therefore reconciling the neuroplasticity and neuroinflammatory hypotheses of ECT action.

*Translational Psychiatry* (2017) **7**, e1023; doi:10.1038/tp.2016.267; published online 7 February 2017

## INTRODUCTION

Electroconvulsive therapy (ECT) is a well-established alternative for treatment-resistant depression (TRD).<sup>1</sup> Nevertheless, its mechanism of action remains poorly understood. Recent studies have used magnetic resonance imaging (MRI) to explore the changes in brain structure putatively associated with ECT and have consistently reported volume increases in limbic regions such as the hippocampus, the amygdala or the anterior cingulate cortex (ACC).<sup>2–12</sup>

Although recent reports advocated that such ECT-induced structural changes could result from neurogenesis induction in neurogenic regions (that is, dentate gyrus<sup>13</sup>), the extension of volume increases to other hippocampal subfields and limbic regions<sup>14</sup> suggests that they are likely better understood as resulting from more general structural neuroplastic changes, which embrace different molecular mechanisms in addition to neurogenesis, such as synaptogenesis, gliogenesis or angiogenesis.<sup>15</sup> Likewise, other reports suggested that ECT-induced structural changes might partially depend on neuroinflammatory mechanisms.<sup>8,16</sup> It has been shown that ECT may increase the permeability of the blood–brain barrier,<sup>17</sup> possibly leading to a local swelling of adjacent brain tissue (that is, vasogenic edema).<sup>16</sup>

The assessment of brain regional metabolite concentrations may complement structural studies in ascertaining the neurobiological correlates of ECT. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies have shown both decreases and increases of *N*-acetylaspartate (NAA) across different regions, such as the ACC, the dorsal lateral prefrontal cortex or the amygdala after ECT.<sup>18–20</sup> Moreover, four studies have explored ECT-induced NAA changes in the hippocampus,<sup>9,20–22</sup> finding decreases<sup>20</sup> or no changes<sup>9,21,22</sup> in NAA concentrations. At the hippocampal level, increases in Cho (choline-containing) compounds have been also detected in two studies.<sup>21,22</sup> However, despite increases in Glutamate+Glutamine (Glx) concentrations could result in neuronal swelling and excitotoxicity,<sup>23</sup> which might support the neuroinflammatory hypothesis of ECT action, this metabolite has been only assessed in one previous study at the hippocampal level, where a decrease in Glx concentrations after ECT was observed.<sup>20</sup> Conversely, significant Glx increases after ECT have been observed in the ACC, the dorsal lateral prefrontal cortex or the amygdala.<sup>18,20,24,25</sup>

In addition, from a clinical perspective, such neurobiological mechanisms allegedly accounting for ECT effectiveness have been ill-related with clinical outcomes. For example, only two studies have presented findings directly relating structural changes with

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Magnetic Resonance Department, Inscanner SL, Alicante, Spain; <sup>4</sup>Carlos III Health Institute, CIBERSAM, Madrid, Spain; <sup>5</sup>Mental Health Department, Parc Taulí Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales (UNSW) and Black Dog Institute, Randwick, Sydney, NSW, Australia; <sup>7</sup>MRI Research Unit, Radiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain and <sup>8</sup>Department of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Correspondence: Dr JM Menchón, Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Feixa Llarga s/n, Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain or Dr N Cardoner, Mental Health Department, Parc Taulí Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí 1, Sabadell, 08208 Barcelona, Spain. E-mail: jmenchon@idibell.cat or ncardoner@tauli.cat

Received 9 August 2016; revised 12 October 2016; accepted 13 November 2016

the symptomatic improvement of TRD patients. In these studies, gray matter (GM) volume increases in the hippocampus<sup>10</sup> and the amygdala<sup>7,10</sup> were associated with symptom improvement after ECT. Moreover, only one MRS study has reported significant associations between hippocampal Glx concentration decreases and subgenual anterior cingulate Glx concentration increases and clinical improvement.<sup>20</sup> In the present study, to better characterize the neurobiological correlates of ECT, we performed a longitudinal assessment of TRD patients throughout an acute course of bitemporal ECT (that is, pre-treatment, after the first ECT session, after the ninth ECT session and 15 days after ECT completion). Clinical and imaging (structural MRI and MRS) measurements were obtained in each time point. The specific aims of the study were: (i) to assess longitudinal changes in regional GM volumes, (ii) to investigate longitudinal changes in hippocampal metabolite concentrations and (iii) to study the association between imaging changes and clinical improvement. On the basis of the previous literature, we expect to find regional volume increases in limbic structures after ECT. We also anticipate that hippocampal metabolite concentrations (specifically, NAA and Glx) will change after treatment, although we cannot predict the direction of change. Finally, we expect structural and MRS findings to be associated with clinical improvement.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Twelve inpatients with TRD were consecutively recruited from the Mood Disorders Inpatient Unit of Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain. At inclusion, all the patients met criteria for a major depressive episode according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)<sup>26</sup> and the independent evaluation performed by two senior psychiatrists (MU and NC) using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version.<sup>27</sup> Inter-rater agreement was 100%. All the patients underwent a comprehensive clinical assessment before ECT, including a physical examination, routine blood sampling, EKG and a chest x-ray. All the patients were under medication, which was kept constant throughout the ECT protocol. A list of concurrent pharmacological treatment is provided in Supplementary Table 1.

The control group was made up of 10 subjects matched for age, gender and years of education. Each healthy control underwent the non-patient version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders<sup>28</sup> to exclude any Axis I psychiatric disorders and the use of psychotropic medication. For both the groups, exclusion criteria included: (i) the presence or past history of a severe medical or neurological disorder, (ii) contraindication to MRI scanning or abnormal MRI upon visual inspection and (iii) a history of ECT during the previous 12 months.

The study was approved by the ethics committee of clinical research (CEIC) of Bellvitge University Hospital, and was performed in compliance with national legislation and the principles expressed in the Declaration of Helsinki. All the participants gave written informed consent after being provided with a detailed description of the study.

### Electroconvulsive therapy

Following our ECT unit protocol and national and international standards,<sup>29–31</sup> all the patients were treated with bifrontotemporal, brief pulse (0.5–1 ms) ECT, using a Thymatron System IV device (Somatomics, Lake Bluff, IL, USA). Anesthesia was induced with intravenous thiopental (2–2.5 mg kg<sup>-1</sup>) and succinylcholine (0.5 mg kg<sup>-1</sup>) was used for muscle paralysis. The patients were pre-oxygenated and then manually ventilated during the duration of anesthesia. Initial electrical dose was determined by the half-age method<sup>32</sup> and subsequent dosing was determined according to seizure morphology adequacy. The psychotropic medications were maintained unchanged throughout the ECT treatment course.

### Study protocol

The patients were scanned four times: 24–48 h before the first ECT session (MRI1—baseline), 24–48 h after the first ECT session (MRI2—early ECT effects), 24–48 h after the ninth ECT session (MRI3—intermediate ECT effects) and 2 weeks after the completion of the ECT course (MRI4—long-

lasting ECT effects). The control subjects were scanned twice, 5 weeks apart. Moreover, all the patients underwent a weekly clinical assessment using the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-21 items).<sup>33</sup>

### MRI and MRS acquisition and preprocessing

All the MR studies were performed in a Philips Achieva 3.0 Tesla magnet scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands), equipped with an eight-channel phased-array head coil provided by the manufacturer to obtain three-dimensional anatomical images and proton (<sup>1</sup>H) MR spectroscopy.

*Three-dimensional anatomical images.* High-resolution anatomical images were obtained using a sagittal T1-weighted three-dimensional fast spoiled gradient sequence. A total of 160 slices were acquired with repetition time = 8.1 ms; echo time = 3.7 ms; flip angle = 8°; field of view = 240 × 240 mm; matrix size 256 × 256 pixels, in-plane resolution = 0.94 × 0.94 mm<sup>2</sup>; slice thickness = 1 mm.

Structural MRI data were processed on a Microsoft Windows platform using technical computing software (MATLAB 7.14; The MathWorks, Natick, MA, USA) and Statistical Parametric Mapping (SPM12; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). First, the images were visually inspected by experienced members of the research team for the presence of any artifacts preventing further analyses. Subsequent image preprocessing was performed at the individual level, and consisted of an initial rigid-body (that is, translations and rotations) within-subject co-registration to the first scan of the series to ensure good starting estimates.

This was followed by pairwise longitudinal registrations between the scans from different time points using symmetric diffeomorphic modeling<sup>34</sup> to assess volumetric change across the ECT course. This step incorporated a bias field correction to minimize the effects of intensity inhomogeneities on further preprocessing.<sup>35</sup> This algorithm generated, for each image pair, an average image (that is, the average of the MRI images from the two time points) and a Jacobian difference map (that is, a map of the regional volume change between the two time points). The average image was segmented with the New Segment algorithm<sup>36</sup> to isolate GM voxels and, to specifically identify GM volume changes, GM voxels from the segmented average image were multiplied by the volume change map (so we focused on longitudinal volume changes of GM regions). Next, we obtained a specific template of our study sample (in Montreal Neurological Institute (MNI) space) using a Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra algorithm,<sup>37,38</sup> which was used to spatially normalize the GM volume change maps before between-group comparisons. Importantly, no modulation (that is, volume restoration) was performed after the normalization to the MNI template. Finally, the resultant images were smoothed with an 8 mm full-width at half maximum isotropic Gaussian Kernel.

*<sup>1</sup>H MR spectroscopy.* The spectra were acquired using a single-voxel Point-Resolved Spectroscopy sequence with TR, 2000 ms; TE, 32 ms and 256 averages. In addition, unsuppressed water scans (19 averages) were acquired alongside each scan. Total scan duration was 9 min 8 s. A total of 2048 data points were collected over a spectral width of 2000 Hz. The volume of interest acquired in each participant was adjusted to individual left hippocampus anatomy. Mean (s.d.) voxel dimensions were 27.9 (3.8) mm × 13.4 (1.7) mm × 10.4 (1.6) mm and the total mean volume size 4.0 (1.6) ml. Repositioning accuracy was optimized by use of the Philips SameScan auto-position tool and visual matching with baseline geometry in the three orthogonal planes. Shimming and tuning were carried out via automated procedures before acquisition. Water signal was suppressed with selective water signal inversion.

The spectra analysis was performed off-line with the use of jMRUI software (available through the MRUI Project, <http://www.mrui.uab.es>).<sup>39,40</sup> Fitted areas of the resonances of interest were calculated in the water-suppressed spectrum by using the Advanced Magnetic Resonance (AMARES) algorithm as described previously.<sup>41</sup> Assignment of the resonances of interest included NAA at 2.02 p.p.m., glutamate and glutamine (Glx) at 2.35 p.p.m., creatine plus phosphocreatine (Cr) at 3.03 p.p.m. and choline and other trimethylamine-containing compounds (Cho) at 3.20 p.p.m.<sup>42</sup> For spectra quality, minimum values of metabolite SNR > 10 and unsuppressed water peak linewidth < 8 Hz were used. In addition, each water-suppressed spectrum was quality checked by visual inspection to detect artifacts that would adversely affect the quality of the results such as large baseline distortions, exceptionally broadened

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples

Sociodemographic and clinical variables <sup>a</sup>	Patients with TRD (n = 12)	Comparison participants (n = 10)	Statistic <sup>b</sup>	P-value
Age, years: mean (s.d.)	59.17 (8.02)	54.4 (8.37)	-1.454	0.159
Gender, male: n (%)	6 (50)	5 (50)	0	1
Education, years: mean (s.d.)	9.75 (5.91)	12.44 (3.39)	-1.253	0.219
Psychotic symptoms: n (%)	5 (41.7)			
Comorbid anxiety disorder: n (%)	3 (25)			
Age at onset, years: mean (s.d.)	40.58 (19.00)			
Duration of current episode, weeks: mean (s.d.)	61.75 (134.46)			
Number episodes: mean (s.d.)	4.08 (2.71)			
HRSD1 <sup>c</sup> : mean (s.d.)	31.25 (9.21)			
HRSD2: mean (s.d.)	28.50 (9.52)			
HRSD3: mean (s.d.)	6.75 (5.17)			
HRSD4: mean (s.d.)	2.92 (2.54)			
MSM: mean (s.d.)	9.33 (1.15)			
<b>Drugs: %</b>				
Antidepressant	100			
Antipsychotics	75			
Lithium	16.7			
Anxiolytics	50			
Previous ECT: %	16.7			

Abbreviations: ECT, electroconvulsive therapy; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; MSM, Maudsley Staging Model; TRD, treatment-resistant depression. <sup>a</sup>No significant differences were observed between groups in any of the variables. <sup>b</sup>Mann-Whitney *U*-test for continuous variables,  $\chi^2$  test for categorical variables. <sup>c</sup>This number indicates the time point corresponding to the HRSD score. 1—Score in the first neuroimaging assessment; 2—Score in the second neuroimaging assessment; 3—Score in the third neuroimaging assessment; and 4—Score in the fourth neuroimaging assessment.

metabolite peaks, insufficient removal of the water line, large phase errors and presence of signals originating from outside the voxel.

### Statistical analyses

Sociodemographic and clinical data were analyzed with SPSS v.21 (SPSS, Chicago, IL, USA) using nonparametric tests.

To assess ECT effects on GM volumes, we first performed a whole-brain voxel-wise volumetric comparison between volume change maps of patients with TRD and healthy controls in SPM. Importantly, to facilitate the interpretation of our findings, we exclusively examined changes relative to baseline. Specifically, we estimated three two-sample *t*-test models, corresponding to the analysis of three time-point differences (MRI1–MRI2, MRI1–MRI3 and MRI1–MRI4). Age and gender were included as confounding covariates. Statistical significance was set at  $P < 0.05$  (two-sided), family-wise error corrected for multiple comparisons.

Next, we assessed the structural covariance between the regions of significant longitudinal volume change. Specifically, we extracted the voxel values from the peak coordinates of the above analyses (representing the regional volume change) and obtained the correlations between such longitudinal changes. We used Spearman's  $\rho$  correlation coefficients, with a statistical significance threshold of  $P < 0.05$  (two-sided) after Bonferroni correction for multiple comparisons. These analyses were performed in SPSS v.21.

A Wilcoxon signed-rank test analysis was used to assess across-time changes in hippocampal metabolite concentrations. Cross-sectional between-group differences in this imaging assessment were assessed with Mann-Whitney *U*-tests. In addition, the relationship between GM volume changes (extracted from the peak coordinates of the above analyses) and hippocampal metabolite concentration changes was explored using Spearman's  $\rho$  correlation coefficients. In such analyses, we used a statistical significance threshold of  $P < 0.05$  (two-sided) after a Bonferroni correction for multiple comparisons when appropriate. All these analyses were performed in SPSS v.21.

The association between clinical response and GM volume changes was assessed using multiple regression analyses. Clinical response, as measured by the percentage of change in HRSD scores, was included as an independent predictor in an SPM multiple regression model to evaluate its effect on regional GM volume changes. Importantly, this analysis was focused on the pattern of significant results derived from the above whole-brain regional volume comparison. Age and gender were included as confounding covariates. Statistical significance was set at  $P < 0.05$  (two-sided), family-wise error corrected for multiple comparisons across

all in-mask voxels (that is, using small-volume correction procedures). The relationship between clinical response and hippocampal metabolite concentration changes was assessed using Spearman's  $\rho$  correlation coefficients, with a statistical significance threshold of  $P < 0.05$  (two-sided) after Bonferroni correction for multiple comparisons. These last analyses were performed in SPSS v.21.

## RESULTS

### Sociodemographic and clinical characteristics

Twelve patients with TRD received an acute bitemporal ECT course. The mean number of sessions per week ( $\pm$ s.d.) was 2.43 ( $\pm 0.38$ ), averaging 11 ECT sessions per patient (mean ECT sessions  $\pm$  s.d. =  $11.08 \pm 1.50$ ). The mean HRSD score ( $\pm$  s.d.) before ECT initiation was 31.25 (9.21) and the mean HRSD score ( $\pm$  s.d.) after the completion of the ECT was 2.92 (2.54). At the end of the treatment, all the patients fulfilled clinical response criteria (reduction  $> 50\%$  in HRSD score) and all but one were in clinical remission (HRSD  $< 8$ ). Moreover, the reduction in depression severity (HRSD score) between MRI1 and MRI4 assessments was significant according to a Wilcoxon signed-rank test ( $z = -3.062$ ;  $P = 0.002$ ). Importantly, this significant reduction in depression severity was already observed at MRI3 (Wilcoxon signed-rank test,  $z = -3.059$ ;  $P = 0.002$ ). Sociodemographic and clinical characteristics of the study samples are summarized in Table 1.

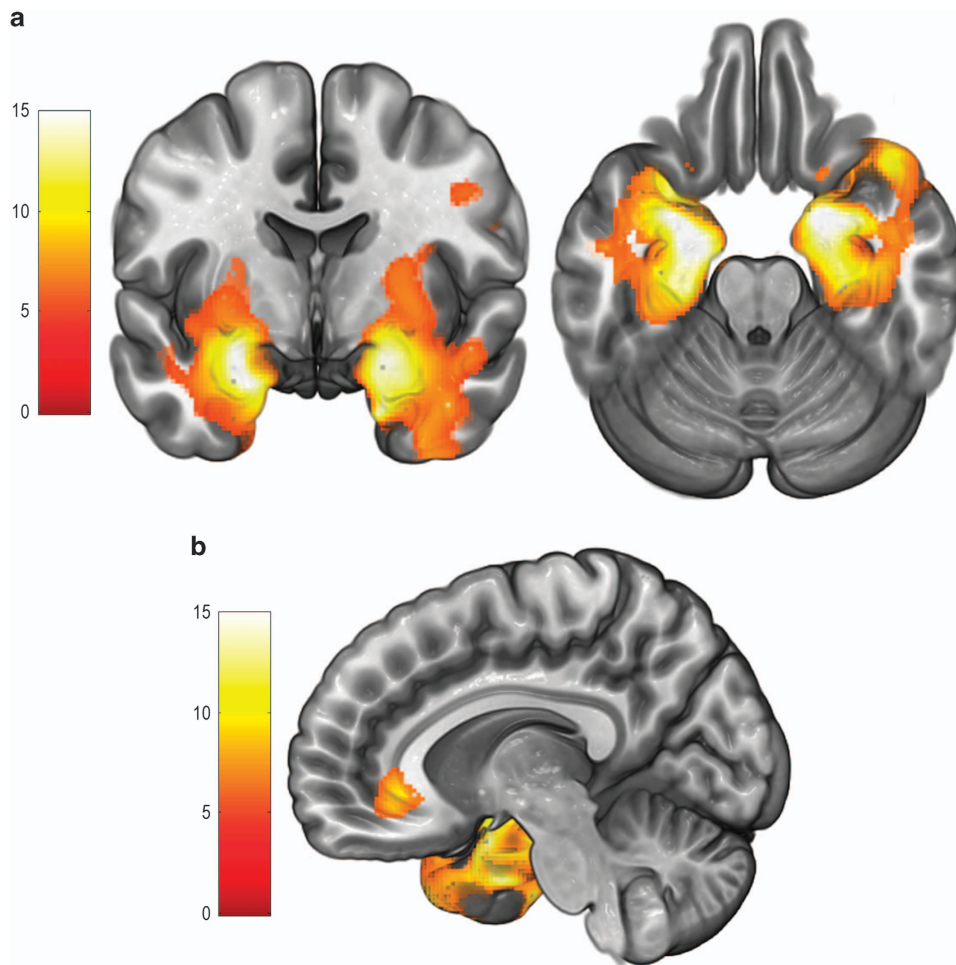
### Neuroimaging analyses

**Structural MRI.** GM volume change from MRI1 to MRI2 did not significantly differ between the groups. By contrast, in comparison with healthy controls, from MRI1 to MRI3, TRD patients showed a significant GM volume increase in: (i) the medial temporal lobe (MTL), including bilateral amygdala, hippocampus and parahippocampal cortex and (ii) the right perigenual anterior cingulate cortex (rPgACC). In addition, the GM volume increase in the MTL remained significant at MRI4 in comparison with MRI1. These results are summarized in Table 2 and Figure 1. At an exploratory level, we observed that these same regions did also significantly increase from MRI2 to both MRI3 and MRI4, however, to facilitate

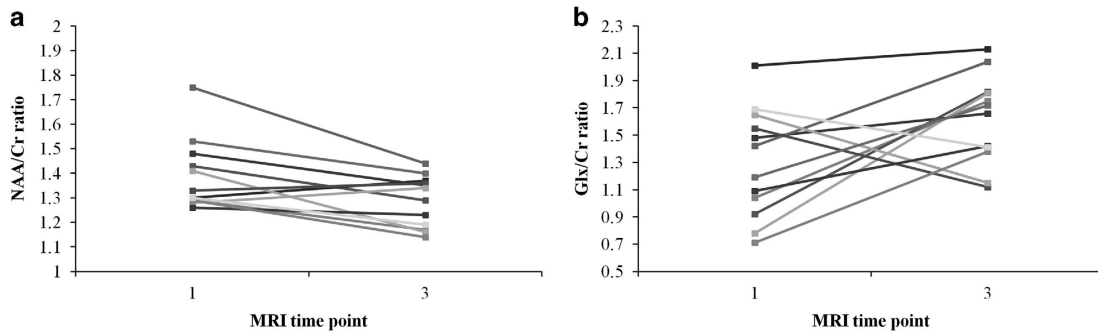
**Table 2.** Brain areas showing gray matter volume increases in patients with treatment-resistant depression

	x	y	z	t-value	P-value <sup>aa</sup> FWE (family-wise error) corrected for multiple comparisons.	Anatomical location
<i>MRI1–MRI3</i>						
Left MTL (12 137 voxels)	–26	–3	–21	14.92	< 0.001	Left amygdala
	–24	–6	–23	14.28	< 0.001	Left hippocampus
	–21	–7	–26	13.36	< 0.001	Left parahippocampus
Right MTL (18 120 voxels)	21	0	–20	13.15	< 0.001	Right amygdala
	23	–1	–20	13.01	< 0.001	Right hippocampus
	21	2	–23	13.35	< 0.001	Right parahippocampus
	8	35	–5	8.42	< 0.001	rPgACC (553 voxels)
<i>MRI1–MRI4</i>						
Left MTL (10 985 voxels)	–26	–4	–14	12.81	< 0.001	Left amygdala
	–26	–7	–14	11.85	< 0.001	Left hippocampus
	–26	–7	–14	11.85	< 0.001	Left parahippocampus
Right MTL (15 460 voxels)	23	–4	–18	13.81	< 0.001	Right amygdala
	23	–6	–21	14.02	< 0.001	Right hippocampus
	26	–13	–26	13.97	< 0.001	Right parahippocampus

Abbreviations: MRI, magnetic resonance image; MTL, medial temporal lobe; rPgACC, right perigenual anterior cingulate cortex. *x*, *y*, *z* coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space.



**Figure 1.** (a) Volume changes in bilateral MTL (including the bilateral amygdala, hippocampus and parahippocampus) between MRI1 and MRI3, overlaid on coronal and axial slices in MNI-normalized space. The cluster of significant findings extended to other areas such as the insula, the striatum or the inferior temporal cortex, although the results on these regions were much less defined and less significant in relation with findings in the MTL. Left hemisphere is depicted on the left. (b) Volume change in the right perigenual anterior cingulate cortex (rPgACC) between MRI1 and MRI3, overlaid on a sagittal slice in MNI-normalized space. Volume increases in the right temporal pole (extending from the cluster depicted in a) may be also appreciated. Color bar represents *t*-value. MNI, Montreal Neurological Institute; MRI, magnetic resonance image; MTL, medial temporal lobe.



**Figure 2.** (a) Individual hippocampal NAA/Cr ratio change between MRI1 and MRI3 in patients with TRD. (b) Individual hippocampal Glx/Cr ratio change between MRI1 and MRI3 in patients with TRD. Cr, creatine plus phosphocreatine; Glx, Glutamate+Glutamine; MRI, magnetic resonance image; NAA, *N*-acetylaspartate.

the interpretation of our findings and since the first significant clinical and imaging changes were observed at MRI3, subsequent imaging analyses were centered on the comparison of this time point with baseline.

For reference, in Supplementary Material, we provide a baseline voxel-based morphometry analysis comparing MDD patient group vs controls before ECT. No significant between-group differences were observed at the selected significance threshold.

**Structural covariance.** Interestingly, we observed significant correlations between the left and right MTL MRI1–MRI3 volume changes ( $\rho = 0.699$ ,  $P = 0.011$ ) and between left MTL and rPgACC volume changes ( $\rho = 0.636$ ,  $P = 0.026$ ). As such, this reflects the existence of structural covariance in the volume change of these structures.

**<sup>1</sup>H MR spectroscopy.** An example spectrum and fitting is provided in Supplementary Figure 1. A Wilcoxon signed-rank test on hippocampal metabolite concentrations revealed that NAA/Cr ratio significantly decreased after the ninth ECT session (MRI3;  $z = -2.432$ ,  $P = 0.015$ ), whereas the Glx/Cr ratio increased at a trend level at this same time point ( $z = -1.961$ ,  $P = 0.050$ ; see Figure 2). Cho/Cr ratio did not significantly differ between time points. Likewise, MRS data from healthy controls did not differ between time points. Moreover, the between-group (patient vs control) comparison of pre- and post-ECT MRS assessments did not detect any significant difference for any metabolite.

Importantly, in the patient group, we observed a significant correlation between the left hippocampus volume change and the hippocampal NAA/Cr ratio change ( $\rho = -0.706$ ,  $P = 0.010$ ), as well as a trend level correlation between the left hippocampus volume change and the hippocampal Glx/Cr ratio change ( $\rho = 0.629$ ,  $P = 0.028$ , nonsignificant after Bonferroni correction for multiple comparisons; see Figure 3a).

**Relationship with clinical change.** An SPM multiple regression analysis including clinical response from MRI1 to MRI3 as the independent predictor and the voxel-wise MRI1–MRI3 GM volume change within the cluster of significant findings from the previous structural comparisons as the dependent variable (that is, using small-volume correction procedures) revealed a significant ( $t = 7.26$ ;  $P = 0.047$ ) positive association between clinical improvement and regional GM volume increase in the left MTL ( $x = -39$ ,  $y = -12$ ,  $z = -14$ ; see Figure 3b).

Conversely, using Spearman correlation analyses in SPSS, we observed that metabolite concentrations in the hippocampus were not related with clinical improvement.

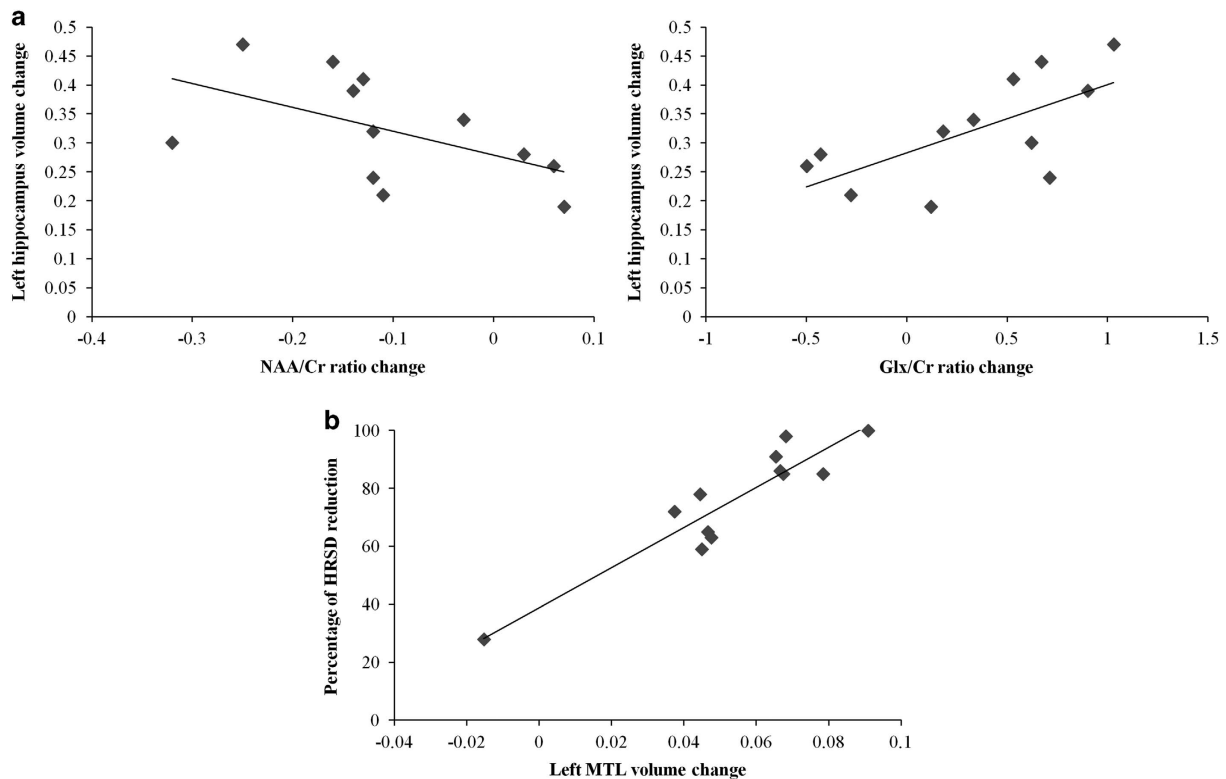
## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first longitudinal study evaluating brain changes throughout the course of an acute bitemporal ECT protocol in patients with TRD by means of different neuroimaging approaches (that is, structural longitudinal voxel-wise analyses and magnetic resonance spectroscopy). Specifically, we observed regional volume increases in the MTL and the rPgACC after ECT, as well as an association of left MTL volume increase with a hippocampal NAA/Cr concentration decrease and a hippocampal Glutamate+Glutamine (Glx/Cr) concentration increase. Likewise, left MTL volume increase was associated with clinical improvement.

Our structural findings concur with previous GM volume studies reporting significant volume increases in these same areas after ECT.<sup>2–12</sup> Indeed, these brain regions have consistently been cited as being critical in accounting for depressive symptomatology and disease remission in prevailing neurobiological models of depression.<sup>43,44</sup> Interestingly, volume increases in the left and right MTL were significantly correlated, and we also observed a correlation between volume increases in the left MTL and the rPgACC.

These results suggest the existence of ECT-induced structural covariance (that is, volume correlation between distant brain regions) between these structures. Indeed, structural covariance may rely on structural neuroplasticity,<sup>45,46</sup> and, therefore, the findings from our study (that is, more significant changes in the MTL than in the rPgACC and structural covariance between these structures) may indicate that the molecular-level mechanisms of ECT action are probably similar across different brain regions, differing in their magnitude as the distance from the energy source increases. Nevertheless, according to this idea, it remains to be established why structural effects are only observed in limbic structures and not in neocortical regions, closer to the electrode location. In this sense, however, it is important to highlight that structural plasticity is much more frequently observed in limbic regions than in the prefrontal, motor and sensory cortices.<sup>47–49</sup>

Notwithstanding the above ideas on the link between ECT and structural plasticity, it should be noted that while hippocampal neurogenesis and other forms of neural plasticity have consistently shown a positive effect on learning and memory capacity,<sup>50–52</sup> ECT is undoubtedly associated with significant impairments in memory and executive functions.<sup>53,54</sup> Importantly, hippocampal volume increases in our subjects were related to an NAA/Cr ratio decrease and a trend-level Glx/Cr ratio increase. As NAA levels are considered to be associated with healthy neural function,<sup>55</sup> such NAA decreases seem to indicate a significant ECT-induced neural malfunction at the hippocampal level, which would be in agreement with the above-mentioned cognitive side-effects of ECT. In accordance with our findings, one previous study



**Figure 3.** (a) Scatter plots depicting the relationship between regional gray matter (GM) volume change (adjusted values) in the left hippocampus and hippocampal NAA/Cr ratio (left) and Glx/Cr ratio (right) changes. (b) Scatter plot depicting the relationship between regional GM volume change (adjusted values) in the left medial temporal lobe (MTL) and clinical response (percentage of HRSD reduction) between MRI1 and MRI3. Statistical significance of the correlation held after excluding the subject with the lowest values in the two variables. Cr, creatine plus phosphocreatine; Glx, Glutamate+Glutamine; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; MRI, magnetic resonance image; NAA, N-acetylaspartate.

has also identified hippocampal NAA concentration decreases after ECT.<sup>20</sup> By contrast, three other studies identified no significant changes in hippocampal NAA concentration, although these studies were performed in 1.5T magnets, which provide a worse signal-to-noise ratio for detecting metabolite concentrations,<sup>21,22</sup> or acknowledged low-quality spectra for the hippocampal region.<sup>9</sup> The combination of hippocampal NAA concentration decrease with a regional volume increase may suggest that ECT-induced changes are due to neuronal swelling or of non-neural origin (for example, angiogenesis). These two options are discussed below.

Regarding Glx increases, it is important to emphasize that, as opposed to previous studies focused on the ACC, the dorsal lateral prefrontal cortex or the amygdala,<sup>18,20,24,25</sup> we did not observe a decreased Glx/Cr ratio in our TRD patients before treatment initiation. Therefore, our results do not seem to support the idea that Glx increases were a consequence of an ECT-induced normalization in hippocampal Glx levels. They may be better interpreted within the framework of the neuroinflammatory hypothesis of ECT action.<sup>8,16</sup> Indeed, it is well known that excessive glutamate levels may lead to neuronal swelling, secondary to the influx of cations and water.<sup>23</sup> In addition, although neuroinflammation has been typically associated with ECT cognitive side-effects,<sup>16</sup> recent research suggests that in TRD patients undergoing neurosurgery for implanting a deep brain stimulation electrode in the subgenual ACC, early clinical improvement (that is, before the actual initiation of the deep brain stimulation treatment) was associated with regional neuroinflammation and attenuated by anti-inflammatory treatment (that is, NSAIDs).<sup>56</sup> Therefore, our findings suggest the

existence of a common neurobiological mechanism accounting for ECT-induced clinical improvement and cognitive side-effects. However, contrary to our results, a recent study reported hippocampal Glx concentration increases at baseline that were reduced after ECT.<sup>20</sup> Nevertheless, these findings were exclusively observed in the left hippocampus, while most patients received a right unilateral treatment. In this sense, it is well known that current density in unilateral ECT is substantially larger in the ipsilateral than in the contralateral hemisphere.<sup>57</sup> Therefore, further research is warranted to better characterize and understand the contralateral effects of unilateral treatment protocols.

In addition, besides the direct link with neuroinflammation, Glx increases may also boost angiogenesis to satisfy putative subsequent increases in metabolic demand, which may in turn lead to an increase in the permeability of the blood–brain barrier<sup>17</sup> and finally to a local swelling of the adjacent brain tissue.<sup>16</sup> Importantly, hippocampal angiogenesis has previously been postulated as a candidate neurobiological correlate of ECT mechanism of action in pre-clinical research.<sup>58</sup> Insofar angiogenesis may be considered a form of neuroplasticity,<sup>10,15</sup> our findings reconcile the neuroplasticity and neuroinflammatory hypotheses of ECT action. Furthermore, other neuroplasticity mechanisms, such as synaptogenesis, have been shown to be induced after ketamine administration, which is supposed to increase glutamate neurotransmission.<sup>59</sup>

Regarding the relationship between our imaging results and clinical improvement, it seems that only structural changes in the MTL, but not in the rPgACC, were significantly associated with symptom reduction. We think these results give further support to



the above-mentioned idea of a proportional decrease of ECT effect with increasing distance from the electrode. Moreover, the lack of a direct association between our metabolic results and clinical improvement may also imply that NAA and Glx changes only partially account for ECT-induced changes at the molecular level. Other molecular routes such as those involving glial-fibrillary-acidic-protein and p11 expression<sup>56</sup> should be explored in further research. However, it should be noted that we observed an indirect association between metabolic changes and clinical improvement through volumetric change. Therefore, further analyses with other statistical approaches such as structural equation modeling are warranted to ascertain as to what extent the metabolic changes observed here may be indirectly associated with clinical improvement. Finally, the lateralization of our correlation between imaging changes and clinical improvement to the left hemisphere seems to partially account for the previously described superiority of bilateral ECT in front of right unilateral approaches in terms of clinical response.<sup>60–62</sup>

This study has a number of limitations. First, given the small number of patients included, the results should be considered preliminary and, therefore, replication with a larger sample is warranted. Nevertheless, our sample was carefully characterized with weekly clinical assessments and four multimodal neuroimaging assessments covering the entire course of the treatment, which allowed for a comprehensive characterization of different neurobiological changes and their association with clinical response. Likewise, our results should not necessarily generalize to patient samples undergoing different ECT protocols (for example, unilateral treatments). Finally, we cannot determine what effect, if any, concurrent pharmacological treatment had on our findings, although in an attempt to minimize this confounding effect, pharmacological treatment was not modified throughout the entire ECT course. Importantly, we did not observe any structural or metabolic differences between patient and control groups in pre-ECT comparisons. In this sense, it should be noted that although pharmacological treatment with selective serotonin reuptake inhibitors has been related with the induction of neural plasticity,<sup>63</sup> neuroinflammatory and volumetric changes in limbic regions have been seldom reported after successful pharmacological trials.<sup>64</sup> This seems to suggest that these latter effects may be predominantly observed after ECT, therefore providing a specific clinical benefit to patients with TRD.

In conclusion, both neural plasticity and neuroinflammation may be induced by ECT and partially account for its clinical effectiveness. The nature of the changes seems to be similar across different brain regions, although the magnitude of the effects may decrease as the distance from the energy source rises. Our results also indicate that structural, but not metabolic, changes in the left medial temporal lobe are the best neuroimaging biomarkers of ECT-induced clinical response in TRD. Further research is needed to ascertain whether a common neurobiological underpinning may account for both positive and negative consequences of ECT.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported, in part, by the Carlos III Health Institute (PS09/01961 and CIBER-CB06/03/0034), FEDER funds, 'A way to build Europe' and by the Agency of University and Research Funding Management of the Catalan Government (AGAUR; 2014SGR1672). MC is supported by a grant from the Spanish Ministry for Education, Culture and Sport (FPU13/02141). OC-R is supported by Sara Borrell postdoctoral fellowships from the Carlos III Health Institute (CD14/00246). CS-M is funded by a Miguel Servet contract from the Carlos III Health Institute (CP116/00048).

## REFERENCES

- Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1939–1945.
- Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson EM, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010; **26**: 62–67.
- Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, Johanson A. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **129**: 303–311.
- Tendolker I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO *et al*. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res* 2013; **214**: 197–203.
- Abbott CC, Jones T, Lemke NT, Gallegos P, McClintock SM, Mayer AR *et al*. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry* 2014; **4**: e483.
- Dukart J, Regen F, Kherif F, Colla M, Bajbouj M, Heuser I *et al*. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**: 1156–1161.
- Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K *et al*. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015; **186**: 186–191.
- Bouckaert F, De Winter FL, Emsell L, Dols A, Rhebergen D, Wampers M *et al*. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2016; **41**: 105–114.
- Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, Kirkegaard T, Benveniste H, Lee H *et al*. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016; **133**: 154–164.
- Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B *et al*. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry* 2016; **79**: 282–292.
- Redlich R, Opel N, Grotegerd D, Dohm K, Zaremba D, Bürger C *et al*. Prediction of individual response to electroconvulsive therapy via machine learning on structural magnetic resonance imaging data. *JAMA Psychiatry* 2016; **73**: 557–564.
- Sartorius A, Demirakca T, Böhringer A, Clemm von Hohenberg C, Aksay SS, Bumb JM *et al*. Electroconvulsive therapy increases temporal gray matter volume and cortical thickness. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; **26**: 506–517.
- Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science* 2012; **338**: 72–75.
- Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, Lemke NT, Quinn DK. A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; **27**: 33–46.
- Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M *et al*. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *J ECT* 2014; **30**: 143–151.
- Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *J ECT* 2014; **30**: 160–164.
- Bolwig TG, Hertz MM, Paulson OB, Spotoft H, Rafaelsen OJ. The permeability of the blood-brain barrier during electrically induced seizures in man. *Eur J Clin Invest* 1977; **7**: 87–93.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; **28**: 720–725.
- Merkel A, Schubert F, Quante A, Luborzewski A, Brakemeier EL, Grimm S *et al*. Abnormal cingulate and prefrontal cortical neurochemistry in major depression after electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2011; **69**: 772–779.
- Njau S, Joshi SH, Espinoza R, Leaver AM, Vasavada M, Marquina A *et al*. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2016; **41**: 150177.
- Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; **57**: 937–943.
- Obergriesser T, Ende G, Braus DF, Henn FA. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; **64**: 775–780.
- Chamberlin E, Tsai GE. A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harv Rev Psychiatry* 1998; **5**: 307–317.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; **33**: 1277–1284.

- 25 Pfeleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohmann P, Hohmann U, Wolgast M et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res* 2003; **122**: 185–192.
- 26 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*, 4th edn. APA: Washington, DC, 2000.
- 27 First MB, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Clinician Version (SCID-CV)*. American Psychiatric Press: Washington, DC, 1997.
- 28 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Non-patient edition (SCID-I/NP)*. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute: New York, USA, 2007.
- 29 Leiknes KA, Jarosh-von-Schweder L, Hoie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav* 2012; **2**: 283–344.
- 30 Martínez-Amorós E, Gálvez V, Cardoner N, Palao D, Bernardo M, Urretavizcaya M. Electroconvulsive therapy practice in Catalonia: a survey study comparing data from 1993 and 2010. *J ECT* 2015; **31**: 43–49.
- 31 Vera I, Sanz-Fuentenebro J, Urretavizcaya M, Verdura E, Soria V, Martínez-Amorós E et al. Electroconvulsive therapy practice in Spain: a national survey. *J ECT* 2016; **32**: 55–61.
- 32 Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convol Ther* 1996; **12**: 138–146.
- 33 Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56–62.
- 34 Ashburner J, Ridgway GR. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci* 2013; **6**: 197.
- 35 Ashburner J, Friston KJ. Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation. *Neuroimage* 2011; **55**: 954–967.
- 36 Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005; **26**: 839–851.
- 37 Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; **38**: 95–113.
- 38 Ashburner J, Friston KJ. Computing average shaped tissue probability templates. *Neuroimage* 2009; **45**: 333–341.
- 39 Naressi A, Couturier C, Devos JM, Janssen M, Mangeat C, de Beer R et al. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *Magma* 2001; **12**: 141–152.
- 40 Stefan D, Cesare FD, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Meas Sci Technol* 2009; **20**: 104035.
- 41 Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson* 1997; **129**: 35–43.
- 42 Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed* 2000; **13**: 129–153.
- 43 Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; **9**: 471–481.
- 44 Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; **65**: 193–207.
- 45 Alexander-Bloch A, Giedd J, Bullmore E. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci* 2013; **14**: 322–336.
- 46 Evans AC. Networks of anatomical covariance. *Neuroimage* 2013; **80**: 489–504.
- 47 Butz M, Wörgötter F, van Ooyen A. Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev* 2009; **60**: 287–305.
- 48 Kolb B, Gorny G, Söderpalm AH, Robinson TE. Environmental complexity has different effects on the structure of neurons in the prefrontal cortex versus the parietal cortex or nucleus accumbens. *Synapse* 2003; **48**: 149–153.
- 49 Neufeld J, Teuchert-Noodt G, Grafen K, Winter Y, Witte AV. Synapse plasticity in motor, sensory, and limbic-prefrontal cortex areas as measured by degrading axon terminals in an environment model of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Neural Plast* 2009; **2009**: 281561.
- 50 Petrik D, Jiang Y, Birnbaum SG, Powell CM, Kim MS, Hsieh J et al. Functional and mechanistic exploration of an adult neurogenesis-promoting small molecule. *FASEB J* 2012; **26**: 3148–3162.
- 51 Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell* 2012; **11**: 23–35.
- 52 Costa V, Lugert S, Jagasia R. Role of adult hippocampal neurogenesis in cognition in physiology and disease: pharmacological targets and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2015; **228**: 99–155.
- 53 Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; **68**: 568–577.
- 54 Fernie G, Bennett DM, Currie J, Perrin JS, Reid IC. Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med* 2014; **44**: 2985–2994.
- 55 Danielsen ER, Ross B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis Of Neurological Diseases*. Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1999.
- 56 Perez-Caballero L, Pérez-Egea R, Romero-Grimaldi C, Puigdemont D, Molet J, Caso JR et al. Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry* 2014; **19**: 607–614.
- 57 Sackeim HA. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. In: Fisher S, Greenberg RP (eds). *The Limits of Biological Treatments for Psychological Distress: Comparisons with Psychotherapy and Placebo*. Lawrence Erlbaum Associates: New York, NY, USA, 1989, pp 275–308.
- 58 Hellsten J, West MJ, Arvidsson A, Ekstrand J, Jansson L, Wennström M et al. Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus. *Biol Psychiatry* 2005; **58**: 871–878.
- 59 Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB et al. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015; **172**: 950–966.
- 60 UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; **361**: 799–808.
- 61 Scott AL. Electroconvulsive therapy, practice and evidence. *Br J Psychiatry* 2010; **196**: 171–172.
- 62 Fink M. What was learned: studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997–2011. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **129**: 417–426.
- 63 Castrén E, Hen R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci* 2013; **36**: 259–267.
- 64 Dusi N, Barlati S, Vita A, Brambilla P. Brain structural effects of antidepressant treatment in major depression. *Curr Neuropharmacol* 2015; **13**: 458–465.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author(s) 2017

Supplementary Information accompanies the paper on the Translational Psychiatry website (<http://www.nature.com/tp>)

## Supplementary Material

**Table SM1.** Concurrent pharmacological regimen of patients with TRD

<b>Subject</b>	<b>SSRI (mg/day)</b>	<b>SNRI (mg/day)</b>	<b>NaSSA (mg/day)</b>	<b>TCA (mg/day)</b>	<b>SGA (mg/day)</b>	<b>Lithium (mg/day)</b>	<b>BZD (mg/day)</b>
<b>1</b>	Fluoxetine (20)	Venlafaxine (300)			Olanzapine (10)		
<b>2</b>		Venlafaxine (300)			Olanzapine (20)		Lormetazepam (2)
<b>3</b>	Paroxetine (20)	Venlafaxine (300)				Lithium (1200)	
<b>4</b>		Duloxetine (90)	Mirtazapine (30)		Quetiapine (150)		
<b>5</b>	Fluoxetine (60)				Quetiapine (150)		
<b>6</b>		Duloxetine (120)	Mirtazapine (30)				Flunitrazepam (1)
<b>7</b>		Venlafaxine (225)		Imipramine (100)			Lormetazepam (2)
<b>8</b>		Venlafaxine (300)			Olanzapine (20)		Clonazepam (2)
<b>9</b>		Duloxetine (120)	Mirtazapine (45)		Olanzapine (5)		
<b>10</b>	Paroxetine (60)	Duloxetine (60)			Quetiapine (150)		Flunitrazepam (1)
<b>11</b>	Sertraline (100)		Mirtazapine (30)	Imipramine (250)	Aripiprazole (5)		Lormetazepam (2)
<b>12</b>	Fluoxetine (60)	Venlafaxine (150)		Imipramine (200)	Olanzapine (5)	Lithium (600)	

*SSRI*, Serotonin-Selective-Reuptake-Inhibitor; *SNRI*, Serotonin-Noradrenaline-Reuptake-Inhibitor; *NaSSa*, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant; *TCA*, Tricyclic Antidepressants; *SGA*, Second Generation Antipsychotics; *BZD*, Benzodiazepines

## **Baseline voxel-brain morphometry analysis**

### *MRI preprocessing*

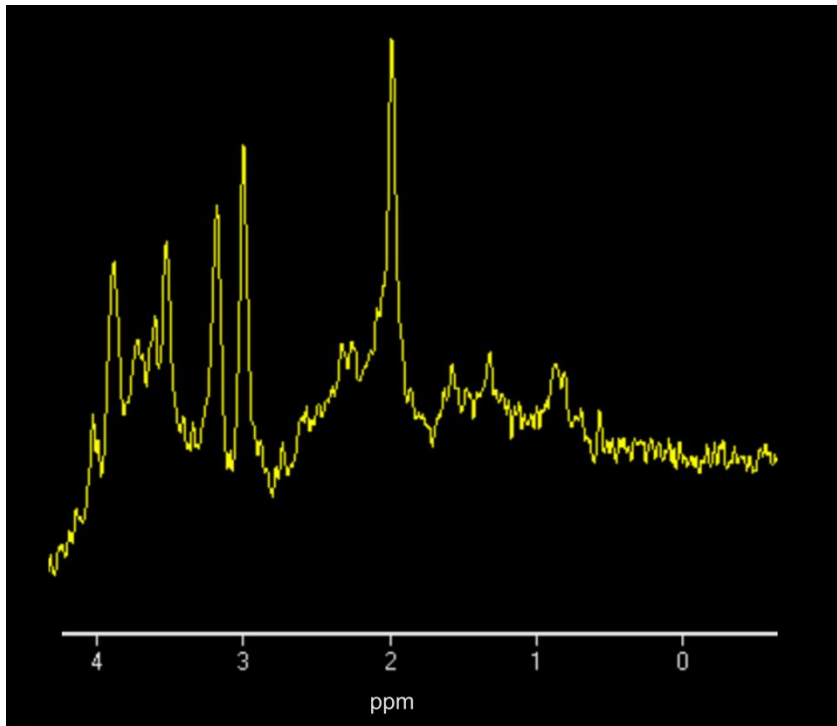
Baseline (MRI1) data were processed on a Microsoft Windows platform using technical computing software (MATLAB 7.14; The MathWorksInc, Natick, Mass) and Statistical Parametric Mapping (SPM12; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Specifically, imaging data pre-processing followed the voxel-based morphometry-DARTEL<sup>1</sup> pipeline, including tissue segmentation (using the New Segment algorithm), normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinate system, modulation, and smoothing with an 8mm full-width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel.

### *Statistical analyses and Results*

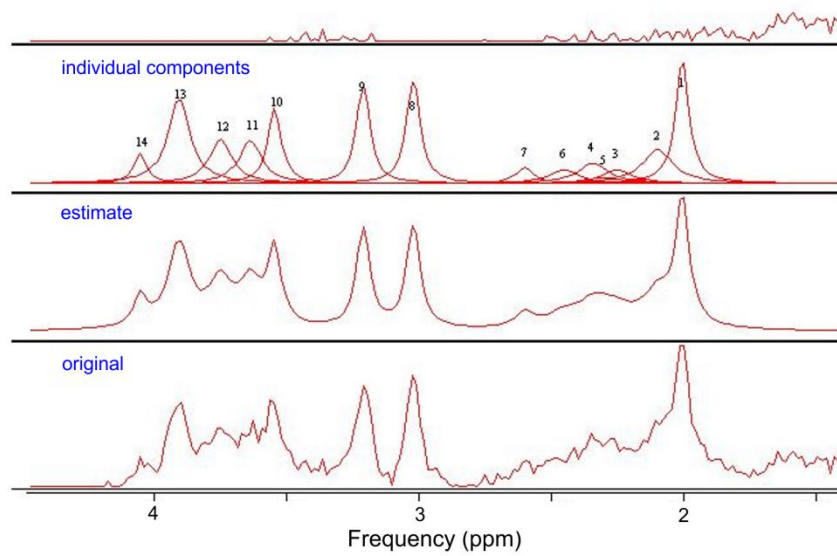
We performed an exploratory whole-brain and voxel-wise two-sample *t*-test comparison in SPM (MDD patients vs. controls), with age and gender as confounding covariates. Statistical significance was set at  $p < 0.05$  (two-sided), Family-Wise error (FWE) corrected for multiple comparisons. No significant between-group differences were observed.

### *References:*

1. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; **38**: 95-113.



residue



**Figure SM1.** Representative spectrum acquired in the hippocampus of a participant. *Top:* original display *Bottom:* spectrum fitting obtained with the jMRUI software.





### **4.3. Estudio 3**

*Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression.* **Cano M**, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R, Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Camprodón JA. (Enviado).

Los resultados del Estudio 3 parecen apoyar la hipótesis planteada por el grupo de investigación (ver apartado 2.3. Estudio 3): los pacientes que recibieron TEC BIL, en comparación con los pacientes tratados con TEC UN, mostraron un mayor aumento del volumen de SG en el sistema límbico izquierdo. A continuación se describen los resultados en detalle:

1. Los pacientes con DRT tratados con TEC BIL (89,26%) alcanzaron una reducción significativamente mayor de la severidad clínica que los pacientes con DRT tratados con TEC UN (33,41%).
2. El número de sesiones de TEC no difirió significativamente entre los pacientes con DRT tratados con TEC BIL y los pacientes con DRT que recibieron TEC UN.
3. Los pacientes con DRT tratados con TEC BIL mostraron un aumento del volumen de SG del LTM bilateral, de la ínsula bilateral, del estriado bilateral y de la CCAr derecha.
4. Los pacientes con DRT tratados con TEC UN exhibieron un aumento del volumen de SG del LTM derecho y de la CCAr derecha.



5. Los pacientes con DRT tratados con TEC BIL, a diferencia de los pacientes con DRT tratados con TEC UN, manifestaron un cambio de volumen de SG significativamente mayor en el LTM izquierdo incluyendo el estriado ventral, la amígdala y el hipocampo.

5.1. Este resultado se mantuvo significativo después de controlar por el número de sesiones de TEC.

3199 words, 2 tables and 1 figure

Send correspondence to Dr. Soriano-Mas;

Tel.: +34932607500 ext: 2864;

Email: csoriano@idibell.cat or

Dr. Camprodon; Tel.:+16177265340;

Email: jcamprodon@mgh.harvard.edu

## **Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression**

Marta Cano, M.Sc.<sup>a,b,c,d</sup>, Erik Lee, B.S.<sup>d</sup>, Narcís Cardoner, M.D., Ph.D.<sup>c,e</sup>, Ignacio Martínez-Zalacaín, M.Sc.<sup>a,b</sup>, Jesús Pujol, M.D., Ph.D.<sup>c,f</sup>, Nikos Makris, M.D., Ph.D.<sup>d</sup>, Michael Henry, M.D.<sup>d</sup>, Esther Via, M.D., Ph.D.<sup>c,g</sup>, Rosa Hernández-Ribas, M.D., Ph.D.<sup>a,b,c</sup>, Oren Contreras-Rodríguez, Ph.D.<sup>a,c</sup>, José M. Menchón, M.D., Ph.D.<sup>a,b,c</sup>, Mikel Urretavizcaya, M.D., Ph.D.<sup>a,b,c</sup>, Carles Soriano-Mas, Ph.D.<sup>a,c,h</sup>, Joan A. Camprodon, M.D., Ph.D.<sup>d</sup>

<sup>a</sup>*Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain*

<sup>b</sup>*Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain*

<sup>c</sup>*CIBERSAM, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain*

<sup>d</sup>*Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA*

<sup>e</sup>*Mental Health Department, Parc Taulí Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*

<sup>f</sup>*MRI Research Unit, Radiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain*

<sup>g</sup>*Sant Joan de Déu Barcelona-Children's Hospital, Barcelona, Spain*

<sup>h</sup>*Department of Psychobiology and Methodology in Health Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*

### **Acknowledgements**

This study was supported in part by the NIMH (R01 MH112737-01) and the Harvard Medical School Dupont-Warren award (to JAC), the Carlos III Health Institute (PS09/01961; EC08/00134 and CIBER-CB06/03/0034), FEDER funds, “A way to build Europe”, and by the Agency of University and Research Funding Management of the Catalan Government (AGAUR; 2014SGR1672 and 2017SGR1292). MC is supported by a grant from the Spanish Ministry for Education, Culture and Sport (FPU13/02141). IMZ is supported by a P-FIS grant (FI17/00294) from the Carlos III Health Institute. OCR is supported by a postdoctoral “PERIS” contract from the Catalan Government (SLT006/17/00236). CSM is funded by a Miguel Servet contract from the Carlos III Health Institute (CPII16/00048).

*Treatment-resistant depression*

*Bilateral electroconvulsive therapy*

*Right unilateral electroconvulsive therapy*

*Brain Morphometry*

## **Abstract**

The selection of a Bilateral (BIL) or Right Unilateral (RUL) electrode placement affects the efficacy and side effects of electroconvulsive therapy (ECT). Previous studies have not entirely described the neurobiological underpinnings of such differential effects.

Recent neuroimaging research on gray matter (GM) volumes is contributing to understand the mechanism of action of ECT, and could clarify the differential mechanisms of BIL and RUL ECT. To assess the whole-brain GM volumetric changes observed after treating patients with treatment-resistant depression (TRD) with BIL or RUL ECT, the authors assessed with magnetic resonance imaging (MRI) 24 patients with TRD (12 patients receiving bifrontotemporal ECT and 12 patients receiving RUL ECT) at two time-points (before the first ECT session and after ECT completion).

Patients receiving BIL ECT showed GM volume increases in the bilateral limbic system, but RUL ECT treated patients showed such GM volume increases limited to the right hemisphere. The authors observed significant differences between the two groups in mid-temporal and subcortical limbic structures in the left hemisphere. These findings highlight that ECT-induced GM volume increases may be specifically observed in the stimulated hemisphere(s). The authors suggest electrode placement may relevantly contribute in clinical settings to develop personalized treatment protocols.

## INTRODUCTION

Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective antidepressant treatment for patients with treatment-resistant depression (TRD) {1}. Therapeutic efficacy and cognitive side effects depend on a number of stimulation parameters (such as electrode placement, pulse width, etc.), but the specific impact of these variables on brain anatomy and physiology are poorly understood. Understanding the effects of treatment parameters on brain biology is a missing critical step towards the rational development of therapeutic innovations, particularly when considering individualization strategies focused on target engagement.

Electrode placement or montage is a critical ECT parameter of major clinical relevance, with implication for therapeutic and side effects. The two most common montages are Bilateral (BIL) and Right Unilateral (RUL or D'Elia montage {2}) ECT. The Food and Drug Administration (FDA) concluded in 2011{3} that BIL ECT is the most effective electrode placement. Nevertheless, RUL ECT has been increasingly prevalent in the last decades given its more benign safety profile {4}. Challenging common clinical assumptions, some studies {5-6} suggested that RUL ECT is not inferior in efficacy compared to BIL ECT. Altogether, it seems that our knowledge on the comparative efficacy and side effect profile of RUL and BIL treatments could be partially revised with additional nuances, and these clinical considerations would benefit from a mechanistic understanding of the distinct biological effects of these treatment parameters.

Gray matter volume increases, mainly in the limbic temporal lobe, have been observed after RUL or BIL ECT {7-19}. While most publications have not observed an association between volumetric and clinical changes, some have though not always in

the same directions {10, 16, 19, 20}. The nature of these changes may shed light on the mechanism of action of ECT, but current studies do not allow a clear disambiguation between the mechanisms of BIL vs. RUL ECT. Indeed, only one recent structural neuroimaging study assessed the effect of RUL vs. BIL ECT {20}, but limiting its focus to volumetric changes in the hippocampus, not whole-brain.

In this study, we aimed to assess the effects of ECT electrode placement, and specifically the differential impact of RUL vs. bifrontotemporal ECT, on whole-brain volumetric changes in patients with TRD. We hypothesized that patients treated with BIL ECT, in comparison with patients receiving RUL treatment, would show greater gray matter volume increases in the left hemisphere.

## **METHODS**

### **Participants**

We recruited twenty-four inpatients with TRD from 2 research centers. Patients from the Mood Disorders Inpatient Unit of Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain ( $N = 12$ ) were  $59.17 \pm 8.02$  years of age, and 50% ( $n = 6$ ) were men. Patients from the Department of Psychiatry at Massachusetts General Hospital (MGH), Boston, MA ( $N = 12$ ) were  $42.25 \pm 15.78$  years of age, and 50% ( $n = 6$ ) were men. Age and gender were used as covariates for statistical analyses. All patients met criteria for a major depressive episode according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) {21} and structural clinical interviews: the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID) for the Bellvitge University Hospital {22} and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI 6.0) for the MGH cohort {23}. Exclusion criteria included: (i) the presence or past history of a severe medical or neurological disorder, (ii) contraindication to magnetic resonance

imaging (MRI) scanning or abnormal MRI upon visual inspection and (iii) a history of ECT during the previous 12 months. Pharmacotherapy was maintained unchanged throughout the ECT protocol (Table 1). Moreover, patients from the Bellvitge University Hospital underwent longitudinal clinical assessment using the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-21 items) {24} and patients at the MGH using the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) {25}. The study was approved by the local ethical review board of each center and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent after a detailed description of the study.

### **Electroconvulsive therapy**

The twelve patients from the Bellvitge University Hospital were treated with bifrontotemporal, brief pulse (0.5-1 ms) ECT, using a Thymatron System IV device (Somatics, Lake Bluff, IL, USA). Anesthesia was induced with intravenous thiopental (2-2.5 mg kg<sup>-1</sup>) and succinylcholine (0.5 mg kg<sup>-1</sup>) was used for muscle paralysis. Initial electrical dose was determined by the half-age method {26} and subsequent dosing was determined according to seizure morphology adequacy. The twelve patients from the MGH were treated with RUL ECT (D'Elia montage {2}) with ultra-brief and brief pulse (0.3-0.5 ms) using a Mecta Corporation Spectrum 5000Q machine. Anesthesia for the procedure was provided using methohexital (0.8-1.2 mg kg<sup>-1</sup>) for induction and succinylcholine for muscle relaxation (0.5-1 mg kg<sup>-1</sup>). Initial electrical dose was determined by titrating seizure threshold, starting with 19 millicoulombs for women and 38 millicoulombs for men. Subsequent treatments were performed at six times the estimated seizure threshold. During an acute course of ECT, treatments occur thrice a week every other day in both centers.

## **Image acquisition and preprocessing**

All the patients were scanned two times: before the first ECT session (MRI1) and after the completion of the ECT course (MRI2). A 3.0 T structural  $T_1$  – weighted MRI high-resolution structural scan was locally acquired for each participant. Patients from Bellvitge University Hospital were scanned in a Philips Achieva 3.0 Tesla magnet scanner equipped with an eight-channel phased-array head coil. This center acquired 160 slices with repetition time = 8.1 ms; echo time = 3.7 ms; flip angle = 8°; field of view = 240 x 240 mm; matrix size 256 x 256 pixels; in-plane resolution = 0.94 x 0.94 mm<sup>2</sup>; slice thickness = 1 mm. Patients from MGH were scanned at the Martinos Center for Biomedical Imaging using a Siemens Skyra 3.0 Tesla magnet scanner equipped with an 32-channel head coil. This center acquired 156 slices with repetition time = 2530 ms; echo time = 1.69, 3.55, 5.41, 7.27 ms; flip angle = 7°; field of view = 256x256 mm; matrix size 256x256 pixels; in-plane resolution = 1 x 1 mm<sup>2</sup>; slice thickness = 1 mm.

All the structural MRI data were processed on a Microsoft Windows platform using technical computing software (MATLAB 7.14; The MathWorks, Natick, MA, USA) and Statistical Parametric Mapping (SPM12; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). The preprocessing consisted of an initial rigid-body within-subject coregistration to the first scan to ensure good starting estimates. This was followed by a pairwise longitudinal registration between the scans of each participant to obtain an average image and a Jacobian difference map. The average image was segmented and the gray matter (GM) voxels were multiplied by the Jacobian difference map to obtain a GM volume change map for each participant. Next, we generated one specific template of both study samples (in Montreal Neurological Institute (MNI) space) using a Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra algorithm {27-28}, which was used to spatially normalize the GM volume



change maps. Finally, images were smoothed with a 6 mm full-width at half maximum isotropic Gaussian Kernel.

### **Statistical analyses**

Sociodemographic and clinical data were analyzed with SPSS v.21 (SPSS, Chicago, IL, USA) using nonparametric tests.

We used an independent two-sample model to derive a *t*-statistic map comparing the GM volume change maps between patients with TRD treated with bifrontotemporal ECT (BIL group) and patients with TRD treated with right unilateral ECT (RUL group). We initially estimated within-group volumetric changes (using two one-sample *t*-tests at a *p* level of  $p < 0.05$  (two-tailed), Family-Wise error (FWE) corrected for multiple comparisons across the whole brain) and created a combined mask (adding significant changes from both groups) in which we investigated between-group differences. This approach has been used as a strategy to increase the sensitivity directed towards our main objective (i.e., BIL vs. RUL ECT comparison). Age and gender were included as confounding covariates. Statistical significance was set at  $p < 0.05$  (two-tailed), FWE corrected for multiple comparisons across all in-mask voxels (i.e., using small-volume correction procedures across all voxels showing volumetric changes in the RUL or the BIL group). This mask contained 20592 voxels.

## **RESULTS**

### **Sociodemographic and clinical characteristics**

Twelve patients with TRD from Bellvitge University Hospital received an acute BIL ECT course, averaging 11 ECT sessions per patient (mean ECT sessions  $\pm$  s.d. = 11.08  $\pm$  1.50). The mean  $\pm$  s.d. HRSD score prior to ECT initiation was 31.25 $\pm$ 9.21 and the

mean HRSD  $\pm$  s.d. score after the completion of the ECT was  $2.92 \pm 2.54$ . At the end of treatment, all patients fulfilled clinical response criteria (reduction  $> 50\%$  in HRSD score), and all but one were in clinical remission (HRSD  $< 8$ ). Moreover, the reduction in depression severity (HRSD score) between MRI1 and MRI2 assessments was significant according to a Wilcoxon signed-rank test ( $z = -3.062$ ;  $p = 0.002$ , two-tailed).

On the other hand, twelve patients with TRD from MGH received an acute RUL ECT course, averaging 10 ECT sessions per patient (mean ECT sessions  $\pm$  s.d. =  $10.33 \pm 2.42$ ). The mean  $\pm$  s.d. QIDS score prior to ECT initiation was  $17.42 \pm 3.34$  and the mean QIDS  $\pm$  s.d. score after the completion of the ECT was  $11 \pm 4.90$ . At the end of treatment, four patients fulfilled clinical response criteria (reduction  $> 50\%$  in QIDS score), and two were in clinical remission (QIDS  $< 6$ ). The reduction in depression severity (QIDS score) between MRI1 and MRI2 assessments was significant according to a Wilcoxon signed-rank test ( $z = -2.671$ ;  $p = 0.008$ , two-tailed).

Importantly, we observed a significantly (Mann-Whitney U-test,  $z = -3.984$ ;  $p < 0.001$ , two-tailed) greater reduction in clinical severity in patients treated with BIL ECT (89.26%, as measured by the percentage of change in HRSD scores) than in patients treated with RUL ECT (33.41%, as measured by the percentage of change in QIDS scores). Conversely, the number of ECT sessions did not significantly differ between groups (Mann-Whitney U-test,  $z = -1.030$ ;  $p < 0.303$ , two-tailed).

### **Neuroimaging analyses**

The pattern of volumetric change between MRI1 and MRI2 for each group is shown in Figure 1A and Figure 1B (at a  $p < 0.001$ , uncorrected, for illustrative purposes). Briefly, in the BIL group GM volume increases between both time-points were symmetrically located in the bilateral limbic temporal lobes, the bilateral insula and the bilateral

striatum, while in the RUL group, GM volume changes were mainly located in the right limbic temporal lobe. Moreover, both groups showed GM volume increases in the right pregenual anterior cingulate cortex.

Importantly, the direct comparison between patients with TRD receiving BIL and RUL treatment showed that patients treated with bifrontotemporal ECT, in comparison with patients receiving right unilateral ECT, displayed a significantly greater GM volume change in left medial-temporal and other subcortical limbic structures, encompassing the ventral striatum (specifically, the ventral putamen portion) and the amygdala, extending to the ventral hippocampus (Table 2 and Figure 1C). These results were significant after adjusting for the number of ECT sessions.

## **DISCUSSION**

To the best of our knowledge, this is the first study comparing the whole-brain volumetric correlates of BIL and RUL ECT in patients with TRD. In agreement with previous research {7-19}, we observed that ECT is associated with GM volume increases in limbic structures, including the ventral striatum, the amygdala and the hippocampus. Indeed, a large evidence of neuroimaging, neuropathological and lesion analysis studies has highlighted the importance of cortico-limbic circuit disruption in depression {29}. However, our study provides novel insight regarding the GM volume increases associated with ECT electrode placement, since we describe that limbic GM volume increases are specifically observed ipsilateral to the hemisphere(s) stimulated: the pattern of GM change after a BIL treatment includes both hemispheres, in comparison with the unilateral right hemisphere changes observed in patients under RUL ECT. In this sense, our results concur with the recent study by Oltedal et al. {20}, where they observed that while BIL ECT accounted for similar volume changes in right

and left hippocampi, RUL ECT led to more focal effects in the right hippocampus. It is important to note that, although this study also demonstrated a dose-dependent effect of the number of ECT sessions on hippocampal volume, such ECT parameter did not significantly differ between our groups and regressing it out did not change our results. Therefore, our whole-brain analyses show that, regardless of electrode placement, these changes are not limited to the hippocampus, but extend to other limbic structures critical for negative and positive affective processing and the pathophysiology of depression, such as the amygdala and the ventral striatum {30}.

The literature on BIL vs. RUL ECT has shown that the seizure evoked by BIL ECT is better generalized throughout the brain {31}. Indeed, current density in unilateral ECT placements is substantially larger in the ipsilateral than in the contralateral hemisphere {32-33}. Accordingly, our brain volumetric findings appear to be related to the specific placement of the electrode(s), and, therefore, likely to be associated to the underlying current density distribution. In addition, although some neuroimaging studies mixed RUL and BIL ECT and reported that GM volume increases were not clearly lateralized to the stimulation side {7, 11, 14, 16, 34}, when specifically assessing the brain volumetric effects of RUL ECT {10, 35} or BIL ECT {8, 13, 17, 19}, GM volume increases were consistently observed underneath the stimulation side (except for Depping et al. {35}, that limited the analysis to cerebellar volume changes). Overall, our findings and the results from the previous literature clearly support the notion of a direct relationship between electrode placement and lateralization of ECT-induced volumetric increases. Contrary to this line of argument though, it is important to note that, we also observed volumetric increases in the pregenual anterior cingulate cortex that were limited to the right hemisphere both in the BIL and the RUL group. Further research is warranted to ascertain the possible mechanisms underlying this finding,

which may putatively involve interactions between current density and the specific structural plasticity features of the different brain regions.

Regarding clinical effects, we observed 89.26% of clinical response (as measured by the percentage of change in HRSD scores) in patients with TRD treated with BIL ECT, while patients treated with RUL ECT only showed a 33.41% of clinical response (as measured by the percentage of change in QIDS scores). These results are in agreement with the conclusions of the FDA in 2011 {3}, indicating that RUL is less effective than BIL ECT. While the greater generalization of the evoked seizure in BIL ECT {31} has been thought to predict greater clinical response {36-37}, biophysical differences across the two montages, such as induced electric field distribution or intensity in the brain, may be causally linked to the clinical differences between montages. In this sense, the greater capability of BIL ECT to induce comparable electric field strength in both hemispheres may be explaining the clinical superiority of this electrode placement {33}.

Interestingly, Abrams {38} suggested that left unilateral (LUL) electrode placement may be as effective as BIL ECT for most patients, which dovetails with the positive association between volume increases in the left hemisphere and clinical improvement observed in our previous study {19}. Therefore, another plausible interpretation of the clinical superiority of BIL ECT may be, specifically, the modulation of the left hemisphere. Indeed, other effective brain stimulation treatments for TRD, such as transcranial magnetic stimulation (TMS), primarily target the left hemisphere {39}. Moreover, despite the traditional association between left hemisphere stimulation and verbal memory disruptions, some reports suggest that patients receiving LUL may avoid specific side effects, such as disruption in non-verbal functions {40}. Therefore, LUL may be a reasonable treatment alternative for specific subgroups of patients.

This study has a number of limitations. Most importantly, there is a perfect collinear association between ECT montage and scanner type, as these studies were conducted independently (i.e. without possibility for a priori randomization) and our results stem from a post-hoc analysis of the merged datasets. While these confounders might introduce nuisance between-group variance, the longitudinal processing applied to our data allowed us to minimize such putative inter-scan confounding effects: subjects from the different scanners were never directly compared and, instead, we exclusively compared the gray matter volume change maps which were obtained from each individual patient. Moreover, the anatomical correspondence between stimulation side and structural changes would be difficult to explain by differences in scanner-specific artifacts, and suggest that findings were indeed consequence of ECT treatment.

Nevertheless, a prospective study with a priori randomization would be needed to fully confirm our results. Second, we cannot determine what effect, if any, concurrent pharmacological treatment had on our results, although in an attempt to minimize this confounding effect, pharmacological treatment was not modified throughout the entire ECT course. Finally, other ECT parameters in addition to montage differed between study groups (e.g. current intensity for RUL ECT is generally higher to maximize efficacy). However, in clinical settings, montage differences are typically associated with diverse pulse intensities and, therefore, a study comparing BIL vs. RUL using with the same pulse width and intensity would probably not reflect real clinical scenarios.

Despite these limitations, our findings provide a framework to interpret and further investigate the relationships between ECT parameters, and montage in particular, with changes in brain biology and clinical efficacy in a prospective controlled manner.

In conclusion, our findings indicate that brain volumetric changes associated with ECT may be ipsilateral to the stimulation side(s) (i.e., RUL ECT triggered GM volume

increases limited to the right hemisphere while BIL ECT unleashed bilateral GM volume increases). Despite its diffuse biophysical properties, the biological effects of ECT are more specific than previously considered, and this specificity is parameter-dependent. Since the lateralization of GM volume changes may be related with the clinical effects of ECT (i.e., efficacy and side effects), our results highlight the importance of carefully considering electrode placement in clinical settings in order to develop tailored treatment protocols, which may include RUL, BIL or even LUL approaches. Moreover, clinical research should also carefully consider electrode placement in order to properly interpret the results from studies aiming at unraveling the mechanisms of action of ECT.

### **Conflicts of interest**

JAC serves in the scientific advisory board for Apex Neuroscience. The rest of authors declared no competing interest to disclose.

## References

1. Lisanby SH: Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007; 357:1939-1945.
2. d'Elia G: Unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970; 215:1-98.
3. Food and Drug Administration: Meeting to Discuss the Classification of Electroconvulsive Therapy Devices (ECT). 2011; <http://emord.com/blawg/wp-content/uploads/2016/08/ECT-Petition-Exhibits-Part-1.pdf> (accessed February 21 2018).
4. Semkowska M, Keane D, Babalola O, et al: Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: effects of electrode placement, stimulus dosage and time. *J Psychiatr Res* 2011; 45:770-780.
5. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al: A Prospective, Randomized, Double-blind Comparison of Bilateral and Right Unilateral Electroconvulsive Therapy at Different Stimulus Intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:425-434.
6. Semkowska M, Landau S, Dunne R, et al: Bitemporal Versus High-Dose Unilateral Twice-Weekly Electroconvulsive Therapy for Depression (EFFECT-Dep): A Pragmatic, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Am J Psychiatry* 2016; 173:408-417.
7. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, et al: Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010; 26:62-67.
8. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, et al: Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res* 2013; 214:197-203.



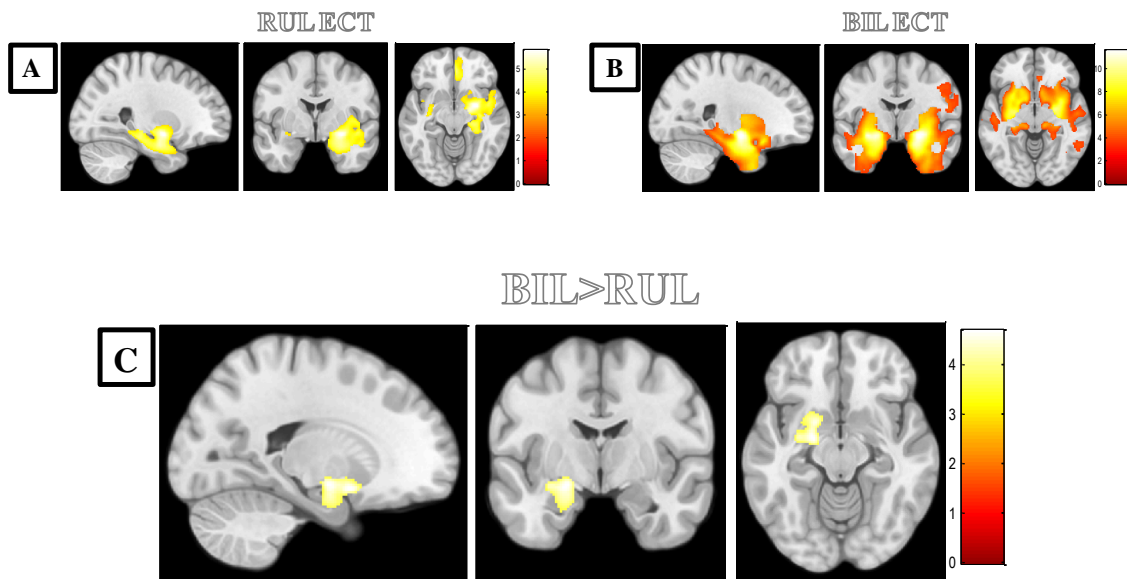
9. Abbott CC, Jones T, Lemke NT, et al: Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry* 2014; 4:e483.
10. Dukart J, Regen F, Kherif F, et al: Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:1156–1161.
11. Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, et al: Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129:303-311.
12. Bouckaert F, De Winter FL, Emsell L, et al: Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 41:105-114.
13. Ota M, Noda T, Sato N, et al: Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015; 186:186-191.
14. Bouckaert F, Dols A, Emsell L, et al: Relationship between hippocampal volume, serum BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Neuropsychopharmacol* 2016; 41:2741-2748.
15. Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, et al: Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133:154-164.
16. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, et al: Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry* 2016; 79:282-292.

17. Qiu H, Li X, Zhao W, et al: Electroconvulsive therapy-induced brain structural and functional changes in major depressive disorders: a longitudinal study. *Med Sci Monit* 2016; 22:4577-4586.
18. Sartorius A, Demirakca T, Böhringer A, et al: Electroconvulsive therapy increases temporal gray matter volume and cortical thickness. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26:506-517.
19. Cano M, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, et al: Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study. *Transl Psychiatry* 2017; 7:e1023.
20. Oltedal L, Narr KL, Abbott C, et al: Volume of the human hippocampus and clinical response following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2018; S0006-3223:31534-31538.
21. American Psychiatric Association (ed): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*, 4th edition. Washington, DC, APA, 2000.
22. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al (ed): *Structured Clinical Interview for DSMIV Axis I Disorders – Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1997.
23. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 20:22-33.
24. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.

25. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al: The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:573-583.
26. Petrides G, Fink M: The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther* 1996; 12:138-146.
27. Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38:95-113.
28. Ashburner J, Friston KJ: Computing average shaped tissue probability templates. *Neuroimage* 2009; 45:333-341.
29. Drevets WC, Price JL, Furey ML: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213:93-118.
30. Price JL, Drevets WC: Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:192-216.
31. Swartz CM, Larson G: Generalization of the effects of unilateral and bilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1040-1041.
32. Sackeim HA: The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder, in *The Limits of Biological Treatments for Psychological Distress: Comparisons with Psychotherapy and Placebo*, edited by Fisher S, Greenberg RP. New York, Lawrence Erlbaum Associates, 1989, pp 275-308.
33. Lee WH, Deng ZD, Kim TS, et al:  
Regional electric field induced by electroconvulsive therapy in

- a realistic finite element head model: influence of white matter anisotropic conductivity. *Neuroimage* 2012; 59:2110-2123.
34. Wade BS, Joshi SH, Njau S, et al:  
Effect of Electroconvulsive Therapy on Striatal Morphometry in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:2481-2491.
35. Depping MS, Nolte HM, Hirjak D, et al: Cerebellar volume change in response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 73:31-35.
36. Ottosson JO: Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy: Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960; 35:5-6.
37. Swartz CM, Nelson AI: Rational Electroconvulsive Therapy Electrode Placement. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2:37-43.
38. Abrams R (ed): *Electroconvulsive therapy*, 4th edition, New York, Oxford University Press, 2002.
39. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1208-1216.
40. Kellner CH, Farber KG, Chen XR, et al: A systematic review of left unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136:166-176.

**Figure 1.** Brain areas showing gray matter volume increases in patients with treatment-resistant depression treated with bilateral ECT or right unilateral ECT



A) Volume increases in the right limbic temporal lobe, the right pregenual anterior cingulate cortex, the left putamen and the left insula in patients with TRD treated with right unilateral ECT. B) Volume increases in the bilateral limbic temporal lobes, the bilateral insula, the bilateral striatum and the right pregenual anterior cingulate cortex in patients with TRD treated with bilateral ECT. C) Volume increases in the left limbic system (encompassing the ventral striatum and the amygdala and extending to the ventral hippocampus) in patients with TRD treated with bilateral ECT in comparison with patients receiving right unilateral ECT. Images are in anatomical norm. Sagittal cut is of the right hemisphere. Color bar represents  $t$ -value.

**Table 1.** Concurrent pharmacological regimen of the study samples

<b>Drugs: % (N)</b>	<b>TRD patients treated with BIL ECT (N=12)</b>		<b>TRD patients treated with RUL ECT (N=12)</b>	
Antidepressant	100	(12)	91.7	(11)
Antipsychotics	75	(9)	41.7	(5)
Lithium	16.7	(2)	0	(0)
Anxiolytics	50	(6)	50	(6)

Abbreviations: *TRD*, Treatment-resistant Depression; *BIL*, Bilateral; *RUL*, Right Unilateral; *ECT*, Electroconvulsive Therapy.

**Table 2.** Brain areas showing gray matter volume increases in patients with treatment-resistant depression treated with bilateral ECT compared to patients with treatment-resistant depression treated with right unilateral ECT

<i>Cluster</i>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>t value</b>	<b>df</b>	<b>p value<sup>a</sup></b>	<b>Anatomical location</b>
Left limbic system	-20	6	-14	4.69	20	0.027	Left ventral striatum
	-21	-6	-12	4.65	20	0.029	Left amygdala

Abbreviations: *df*, degrees of freedom. x, y, z coordinates are reported in standard Montreal Neurological Institute (MNI) space.

<sup>a</sup> FWE corrected for multiple comparisons.







## 5. Discusión

En este apartado se presenta una discusión específica para cada estudio dado el interés explícito de la presente tesis en indagar en las brechas existentes en torno al modo de acción de la TEC (ver apartado 1.3. Fundamentos para la realización de los estudios). Posteriormente, se muestra una discusión general integrando todos aquellos resultados que exhiben una línea argumentativa común. Por último, se describen las limitaciones con las que se han encontrado los estudios incluidos en la presente tesis.

### 5.1. Estudio 1

*Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study.* **Cano M**, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, Contreras-Rodríguez O, Camprodon J, de Arriba-Arnau A, Hernández-Ribas R, Pujol J, Soriano-Mas C, Menchón JM. *Brain Stimulation*. 2016 Jan-Feb 9(1): 65-71. D1. F.I.: 6.12.

Este ha sido el primer estudio en caracterizar los cambios longitudinales inducidos por la TEC en la CF del circuito límbico-cortical en diferentes puntos temporales, cubriendo así todo el curso del tratamiento: 24-48 horas antes de la primera sesión de TEC (RMf1 – basal), 24-48 horas después de la primera sesión de TEC (RMf2 – efectos tempranos de la TEC), 24-48 horas después de la novena sesión de TEC (RMf3 – efectos intermedios de la TEC) y dos semanas después de la finalización del curso de TEC (RMf4 – efectos a largo plazo de la TEC).

Específicamente, se observó una disminución de la CF entre la Asf/cm derecha y la CCAsg izquierda entre la evaluación realizada antes de la primera

sesión de TEC y la evaluación realizada después de la primera sesión de TEC y, entre esta evaluación basal y la evaluación realizada después de la novena sesión de TEC. Paralelamente, en la comparación entre la RMf1 y la RMf3, se halló un aumento de la CF entre la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha. Adicionalmente, el análisis de trayectoria indicó que estos cambios de conectividad se asociaban con la mejoría clínica. Por tanto, dichos resultados apuntan a la implicación del sistema límbico-prefrontal en la remisión de la depresión después de la TEC.

Asimismo, estos resultados son consistentes con los hallazgos de estudios previos de RMf y MEG, los cuales apuntan a una hiperconectividad patológica entre la amígdala y la CCAsg en la depresión (Lu y cols., 2012; Connolly y cols., 2013; De Kwaasteniet y cols., 2013). Sin embargo, cabe destacar que la amígdala es una estructura compleja compuesta por un grupo heterogéneo de subnúcleos caracterizados por patrones de conectividad diferenciales. En este sentido, Roy y cols. (2009) mostraron que la Asf, en comparación con la AcM y la amígdala basolateral (Abl), está primordialmente conectada a la CCA. Así, de acuerdo con estos hallazgos, la hiperconectividad observada en los pacientes que sufren de depresión entre la amígdala y la CCAsg posiblemente esté guiada por la Asf. Además, Wang y cols. (2017) reportaron que los pacientes con depresión muestran un incremento del volumen de SG específicamente localizado en la Asf tras la administración de TEC. Por tanto, la focalización de la modulación de esta hiperconectividad intralímbica mediante la TEC en la Asf/cm, y no en la Abl, es consistente con dichos patrones de conectividad diferenciales.

En este punto es importante puntualizar que la amígdala y la CCAsg son estructuras centrales en la atribución de significado emocional de los estímulos y

la producción de estados afectivos (Phillips y cols., 2003). En especial, una actividad anormalmente elevada de la amígdala en respuesta a estímulos negativos congruentes con el estado de ánimo ha sido repetidamente observada (Sheline y cols., 2001; Victor y cols., 2010; Hamilton y cols., 2012). En consecuencia, la hiperconectividad entre estas estructuras podría estar promoviendo el procesamiento de atribuciones emocionales negativas que, de manera repetida, podrían conducir a la producción de un estado de ánimo deprimido. De hecho, en un estudio reciente Davey y cols. (2015) reportaron que la afectividad negativa se relaciona con la conectividad de la amígdala y la CCAsg. Por consiguiente, los resultados del presente estudio sugieren que la TEC actúa mediante una reducción de la conectividad entre la Asf/cm y la CCAsg, la cual conduciría a una normalización de la afectividad negativa característica de los pacientes que sufren de depresión (Drevets y cols., 2008; Carballido y cols., 2011).

Por otra parte, el incremento de conectividad entre la Asf/cm y la CPFDL también es consistente con los resultados de estudios previos, los cuales han reportado una disminución anormal de la conectividad límbico-prefrontal en pacientes con depresión (Cao y cols., 2012; Lu y cols., 2012). Es importante destacar que diferentes regiones de la corteza prefrontal, como la CPFDL, ejercen un efecto inhibitorio sobre la amígdala en situaciones que requieren de una regulación de las respuestas emocionales negativas (Ochsner y cols., 2004). Por tanto, las personas que sufren de depresión podrían estar experimentando un control ejecutivo prefrontal disminuido de la hipereactividad de la amígdala que, a su vez, podría estar perpetuando la afectividad negativa característica de este

grupo de pacientes. En este sentido, Beall y cols. (2012) mostraron que la TEC conducía a una normalización de la desactivación de la COF delante de estímulos emocionales de valencia negativa y que, esta normalización, correlacionaba con la normalización de los síntomas depresivos. Por tanto, el incremento en la conectividad de la Asf/cm derecha y la CPFDL derecha después de la novena sesión de TEC podría estar asociado con la restauración del control de la CPFDL sobre el sistema límbico favoreciendo así el uso de estrategias de regulación emocional.

Adicionalmente, aunque la modulación límbico-prefrontal en pacientes con DRT después de la TEC también ha sido reportada en otros estudios (Beall y cols., 2012; Perrin y cols., 2012; Abbott y cols., 2013; 2014a; Liu y cols., 2015; Argyelan y cols., 2016; Wang y cols., 2017), la caracterización longitudinal del tratamiento llevada a cabo en el presente estudio permitió obtener una descripción más precisa de este patrón de cambios en la conectividad límbico-prefrontal. En este sentido, los resultados del presente estudio parecen indicar que la acción de la TEC sobre la conectividad cerebral sigue un patrón secuencial. Específicamente, el análisis de trayectoria mostró un efecto intralímbico inicial que dio paso a una modulación límbico-prefrontal secundaria. Este mismo patrón también ha sido descrito en respuesta a tratamientos farmacológicos antidepresivos. Inicialmente, el tratamiento con antidepresivos desencadena una modulación de la amígdala que es seguida por una modulación de la actividad de la corteza prefrontal (De Rubeis y cols., 2008). Por tanto, los resultados del presente estudio sugieren que el mecanismo final de acción de la TEC podría ser común a otros tratamientos antidepresivos. Y, de hecho, Redlich y cols. (2017)

reportaron que los cambios en la función de la amígdala en respuesta a estímulos emocionales parecen constituir un factor clave y un mecanismo general de la acción terapéutica en la depresión, probablemente independiente al tipo de tratamiento.

Además, dicho análisis sugirió que este efecto intralímbico inicial, observado tras solo una sesión de TEC, ya era capaz de asociarse indirectamente con la mejoría clínica observada tras la finalización del tratamiento. A partir de este hallazgo, se podría sugerir que los cambios de conectividad entre la amígdala y la CCAsg podrían constituir un posible biomarcador temprano de respuesta al tratamiento con TEC. De este modo, la evaluación de la CF entre la amígdala y la CCAsg tras una sola sesión de TEC podría contribuir a la posterior optimización y personalización de la terapia. Sin embargo, a pesar de que estos hallazgos parecen sumamente relevantes para la comprensión del mecanismo de acción antidepressivo, es cierto que la asociación entre cambios en la conectividad cerebral y la mejoría clínica ha sido un dato tradicionalmente poco reportado en la literatura previa. Dicha limitación podría estar relacionada con la falta de evaluaciones longitudinales que permiten, como en el presente estudio, estudiar trayectorias de cambio complejas que implican interrelaciones entre diferentes regiones cerebrales.

En este punto, es igualmente necesario destacar la posible relación entre la mejoría clínica y la lateralidad de los cambios cerebrales. Aunque la hipótesis del hemisferio derecho (Borod y cols., 1998) y la hipótesis de la valencia específica (Killgore y Yurgelun-Todd, 2007) destacan la relevancia del hemisferio derecho en la creación y el mantenimiento de la afectividad negativa, los resultados del

presente estudio implican a ambos hemisferios. Dicho hallazgo no parece sorprendente si tenemos en cuenta la superioridad clínica de la TEC BIL versus la TEC UN (Grupo de Revisión de TEC del Reino Unido, 2003).

## **5.2. Estudio 2**

*Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study.* **Cano M**, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, de Arriba-Arnau A, Gálvez V, Urretavizcaya M, Pujol J, Menchón JM, Cardoner N, Soriano-Mas C. *Translational Psychiatry*. 2017 Feb 7(2): e1023. Q1. F.I.: 4.691.

Este fue el primer estudio que evaluó cambios cerebrales longitudinales haciendo uso de diferentes técnicas de neuroimagen (RM estructural y ERM) durante el curso de un protocolo de TEC en pacientes con depresión. Específicamente, se observó un aumento de volumen en el LTM entre la evaluación realizada antes de la primera sesión de TEC (RM1) y la evaluación realizada después de la novena sesión de TEC (RM3) y, entre esta evaluación basal y la evaluación realizada después de la finalización del tratamiento (RM4). Paralelamente, en la comparación entre la RM1 y la RM3, se halló un incremento de volumen en la CCAr derecha. En este punto, es necesario mencionar que con el objetivo de facilitar la interpretación de los hallazgos del presente estudio y dado que los primeros cambios clínicos y de neuroimagen significativos se observaron en la RM3, los análisis posteriores se centraron en la comparación entre la evaluación en este punto temporal y la evaluación basal. Teniendo en cuenta este punto, el presente estudio también mostró una asociación entre el aumento de

volumen en el LTM izquierdo, una disminución de la concentración de NAA/Cr a nivel hipocampal y un aumento en la concentración de Glu/Gln/Cr también hipocampal. Además, el aumento de volumen en el LTM izquierdo se asoció con la mejoría clínica observada en los pacientes con DRT tras la novena sesión de TEC.

Los hallazgos neurovolumétricos coinciden con los resultados de estudios previos que han explorado los cambios en la estructura cerebral asociados con la TEC. Específicamente, estos estudios han reportado de manera consistente incrementos en regiones límbicas tales como el hipocampo, la amígdala y la CCA (Nordanskog y cols., 2010; 2014; Tendolkar y cols., 2013; Abbott y cols., 2014a; Dukart y cols., 2014; Ota y cols., 2015; Bouckaert y cols., 2016ab; Jorgensen y cols., 2016; Joshi y cols., 2016; Qiu y cols., 2016; Sartorius y cols., 2016; Wang y cols., 2017; Oltedal y cols., 2018). Y, de hecho, estos resultados también son consistentes con los hallazgos de estudios previos de RM estructural, los cuales apuntan a una reducción del volumen de SG en el hipocampo (Schmaal y cols., 2016), la amígdala (Hamilton y cols., 2008) y la CCA (Botteron y cols., 2002; Coryell y cols., 2005) en la depresión. Además, en esta línea, el modelo de la depresión de Mayberg propone que la desregulación de las interacciones entre diferentes regiones cerebrales dentro del circuito límbico-cortical tales como la amígdala, el hipocampo y la CCA es crucial en el desarrollo del fenotipo depresivo. Por tanto, todas estas regiones cerebrales han sido relacionadas con la sintomatología depresiva y la remisión de la enfermedad en los modelos neurobiológicos actuales de la depresión.

Adicionalmente, los aumentos de volumen en el LTM de ambos hemisferios correlacionaron significativamente entre sí, y también se observó



una correlación entre los aumentos de volumen en el LTM izquierdo y la CCAr derecha. Por tanto, estos resultados indican la existencia de covarianza estructural entre estas estructuras. En este punto, es importante destacar que la existencia de covarianza estructural indica que los volúmenes regionales se coordinan en redes cerebrales que varían juntas en tamaño y, por tanto, se ha considerado como una medida de conectividad cerebral y neuroplasticidad (Alexander-Bloch y cols., 2013; Evans, 2013). Por otra parte, cabe señalar que los incrementos de volumen en el LTM fueron más significativos que los cambios observados en la CCAr. En este sentido, los resultados del presente estudio (es decir, cambios en el LTM más significativos que en la CCAr y la covarianza estructural entre estas estructuras) podrían estar indicando que los mecanismos moleculares de la acción de la TEC son probablemente similares en diferentes regiones cerebrales pero que difieren en su magnitud a medida que se incrementa la distancia desde la fuente de energía. Sin embargo, de acuerdo con esta idea, queda por establecer por qué los efectos estructurales solo se observan en estructuras límbicas y no en las regiones neocorticales, las cuales se encuentran más cerca de la ubicación del electrodo. Además, reducciones del volumen de SG en regiones de la CPF han sido observadas en los pacientes que sufren de depresión (Price y Drevets, 2010) y su regulación se considera esencial para la remisión de la enfermedad (Mayberg, 1997). En este sentido, sin embargo, es importante destacar que la plasticidad estructural se observa con mucha mayor frecuencia en las regiones límbicas que en las cortezas prefrontales, motoras y sensoriales (Kolb y cols., 2003; Butz y cols., 2009; Neufeld y cols., 2009). Por tanto, aunque la implicación de las regiones prefrontales en la depresión es también de vital importancia, es poco probable que algún cambio en

la plasticidad estructural de estas regiones pueda ser detectado mediante RM estructural.

A pesar de las ideas anteriores sobre el vínculo entre la TEC y la plasticidad estructural, cabe señalar que, si bien la neurogénesis y otras formas de plasticidad neuronal se han asociado con efectos positivos sobre el aprendizaje y la memoria (Petrik y cols., 2012; Wang y cols., 2012; Costa y cols., 2015), la TEC está indudablemente asociada con efectos secundarios cognitivos en forma de disrupción de la memoria (Semkowska y McLoughlin, 2010; Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, 2011). En este punto, es importante señalar que el aumento de volumen en el hipocampo se asoció a una disminución a nivel hipocampal en la concentración de NAA/Cr y a un aumento en la concentración de Glu/Gln/Cr también hipocampal. Dado que los niveles de NAA se han considerado indicadores de la función neuronal sana (Danielsen y Ross, 1999), tales disminuciones de NAA parecen indicar que la TEC induce un mal funcionamiento neuronal a nivel del hipocampo, lo que estaría de acuerdo con los efectos secundarios cognitivos de la TEC mencionados anteriormente. Y, de hecho, el único estudio que ha evaluado espectros hipocampales de calidad similar a los del presente estudio, también reportó una disminución de la concentración de NAA a nivel hipocampal después de la TEC (Njau y cols., 2017). De este modo, la combinación de la disminución en la concentración de NAA y el aumento de volumen a nivel hipocampal podría estar sugiriendo que los cambios inducidos por la TEC se deben a un proceso neuroinflamatorio o a un mecanismo de tipo no neuronal (por ejemplo, angiogénesis). Estas dos opciones se discuten a continuación.

En relación con los incrementos en la concentración de Glu/Gln/Cr a nivel hipocampal, es importante señalar que, a diferencia de estudios previos que han evaluado la CCA, la CPFDL o la amígdala (Michael y cols., 2003ab; Pflleiderer y cols., 2003; Rao y cols., 2011; Njau y cols., 2017), no se observó una disminución de la concentración de Glu/Gln/Cr previa al inicio del tratamiento. Por tanto, los resultados del presente estudio no apoyan la idea de que la TEC pueda normalizar los niveles de Glu/Gln. En cambio, parece que estos resultados puedan ser mejor interpretados bajo la hipótesis neuroinflamatoria del mecanismo de acción de la TEC (Andrade y Bolwig, 2014; Bouckaert y cols., 2016b). De hecho, los incrementos en las concentraciones de Glu llevan a una activación de los receptores glutamatérgicos (por ejemplo, NMDA), los cuales se vuelven permeables a los cationes. Este proceso podría resultar en aumentos tempranos, pero reversibles, del volumen neuronal secundarios a la afluencia de cationes y agua (Chamberlin y Tsai, 1998). En este punto, es importante destacar que aunque la neuroinflamación se ha asociado típicamente con los efectos secundarios cognitivos de la TEC (Andrade y Bolwig, 2014), investigaciones recientes sugieren que en pacientes con DRT sometidos a neurocirugía para implantar un electrodo de estimulación cerebral profunda en la CCAsg, la mejoría clínica temprana (es decir, antes de iniciar el tratamiento de estimulación cerebral profunda) se asoció con la neuroinflamación regional causada por la implantación del electrodo y se atenuó por el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (Perez-Caballero y cols., 2014). Por tanto, los resultados del presente estudio sugieren la existencia de un mecanismo neurobiológico común que puede explicar tanto la mejoría clínica como los efectos secundarios cognitivos observados tras la aplicación de la TEC. Sin embargo, el único estudio

que ha evaluado las concentraciones de Glu/Gln a nivel hipocampal reportó una disminución de la concentración de Glu/Gln después de la TEC. A pesar de ello, cabe señalar que estos hallazgos fueron exclusivamente observados en el hipocampo izquierdo cuando la mayoría de los pacientes recibieron TEC UN. En este sentido, se debe tener en cuenta que la densidad de corriente en montajes unilaterales es sustancialmente mayor en el hemisferio directamente estimulado que en el contralateral (Sackeim, 1989; Lee y cols., 2012). Por tanto, futuros estudios destinados a desentrañar el mecanismo de acción de la TEC deberían de considerar la disposición de los electrodos para una correcta interpretación de sus resultados.

Por otra parte, además del vínculo directo con la neuroinflamación, los aumentos de Glu/Gln también podrían relacionarse con un aumento en la demanda metabólica que, finalmente, requiriera de un incremento en los procesos angiogénicos. De hecho, la angiogénesis del hipocampo ha sido previamente postulada como candidata a correlato neurobiológico del mecanismo de acción de la TEC en estudios preclínicos (Hellsten y cols., 2005). Además, se ha demostrado que la TEC incrementa el flujo sanguíneo cerebral (Milo y cols., 2001), lo que podría estar vinculado a dicho aumento en la demanda metabólica y la angiogénesis. Sin embargo, a su vez, tal incremento en el flujo sanguíneo cerebral también puede estar debilitando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Bolwig y cols., 1977), lo que finalmente puede conducir a una inflamación local del tejido cerebral adyacente (Andrade y Bolwig, 2014). Por tanto, y dado que la angiogénesis es considerada como una forma de neuroplasticidad (Bouckaert y cols., 2014; Joshi y cols., 2016), los resultados del

presente estudio reconcilian las hipótesis neuroplástica y neuroinflamatoria de acción de la TEC. Adicionalmente, otros mecanismos de neuroplasticidad, como la sinaptogénesis, han sido observados tras la administración de ketamina, la cual se supone que aumenta la neurotransmisión de glutamato (Newport y cols., 2015). En este sentido, tanto la plasticidad neuronal como la neuroinflamación pueden ser inducidas por la TEC y parcialmente explicar su efectividad clínica.

Finalmente, en cuanto a la relación entre los resultados de neuroimagen y la mejoría clínica, parece que tan solo los cambios neurovolumétricos en el LTM izquierdo, pero no en la CCAr derecha, están significativamente asociados con la reducción de la sintomatología depresiva. Este resultado parece estar apoyando la idea mencionada anteriormente de la existencia de una disminución proporcional del efecto de la TEC al incrementar la distancia desde los electrodos. Además, la falta de una asociación directa entre los resultados neurometabólicos y la mejoría clínica podría indicar que los cambios en las concentraciones de NAA y Glu/Gln solo explican parcialmente los cambios moleculares inducidos por la TEC. Por tanto, otras rutas moleculares, como las relacionadas con la proteína ácida fibrilar glial y la expresión de p11, deberían explorarse en futuras investigaciones (Perez-Caballero y cols., 2014). Sin embargo, dada la relación entre los cambios neurovolumétricos y neurometabólicos y entre los cambios neurovolumétricos y la mejoría clínica, se puede concluir que al menos existe una asociación indirecta entre los cambios neurometabólicos y la mejoría clínica a través de los cambios neurovolumétricos. Finalmente, la lateralización de la correlación entre los cambios neurovolumétricos y la mejoría clínica al hemisferio izquierdo podría explicarse por la superioridad clínica de la TEC BIL

en frente a la TEC UN observada en diferentes ensayos clínicos (Grupo de Revisión de TEC del Reino Unido, 2003; Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, 2011).

### **5.3. Estudio 3**

*Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression.* **Cano M**, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R, Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Camprodón JA. (Enviado).

Este es el primer estudio que compara los correlatos neurovolumétricos de todo el cerebro de la TEC BIL y la TEC UN en pacientes con DRT. En línea con el Estudio 2 e investigaciones previas (Nordanskog y cols., 2010; 2014; Tendolkar y cols., 2013; Abbott y cols., 2014a; Dukart y cols., 2014; Ota y cols., 2015; Bouckaert y cols., 2016ab; Jorgensen y cols., 2016; Joshi y cols., 2016; Qiu y cols., 2016; Sartorius y cols., 2016; Wang y cols., 2017), se observaron incrementos del volumen de SG en regiones límbicas tales como el hipocampo, la amígdala y la CCA tras la administración de la TEC. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de estudios previos de RM estructural, los cuales apuntan a una reducción del volumen de SG en el hipocampo (Schmaal y cols., 2016), la amígdala (Hamilton y cols., 2008) y la CCA (Botteron y cols., 2002; Coryell y cols., 2005) en la depresión. Además, diversos estudios previos han destacado repetidamente la trascendencia del desequilibrio del circuito límbico-cortical en la depresión (Drevets, 2000; Mayberg, 2003; Seminowicz y cols., 2004; Drevets y cols., 2008). Sin embargo, el presente estudio proporciona información novedosa

con respecto a los incrementos del volumen de SG asociados con la disposición de los electrodos de la TEC, ya que se describe como dichos cambios neurovolumétricos en el sistema límbico se observan específicamente de manera ipsilateral al(a los) hemisferio(s) estimulado(s): el patrón de cambio de SG después de un tratamiento de TEC BIL incluye ambos hemisferios, en comparación con los cambios unilaterales en el hemisferio derecho observados en pacientes tratados con TEC UN. En este sentido, estos resultados coinciden con el estudio reciente llevado a cabo por Oltedal y cols. (2018), en el que observaron que la TEC BIL conduce a incrementos similares de volumen en el hipocampo derecho e izquierdo, mientras que la TEC UN da lugar a incrementos más focales en el hipocampo derecho. En este punto, es importante señalar que, aunque este estudio también demostró un efecto dependiente de la dosis del número de sesiones de TEC sobre el volumen del hipocampo, este parámetro no difirió significativamente entre los grupos de estudio y el control por dicha variable no cambió los resultados del presente estudio. Por tanto, el análisis de todo el cerebro realizado en este estudio muestra que estos cambios no se limitan al hipocampo, sino que se extienden a otras estructuras límbicas críticas en el procesamiento afectivo negativo y positivo y la fisiopatología de la depresión, como la amígdala y el estriado ventral (Price y Drevets, 2010).

La literatura sobre TEC BIL versus TEC UN ha mostrado que la crisis convulsiva provocada por la TEC BIL se generaliza mejor por todo el cerebro (Swartz y Larson, 1986). Y, de hecho, la densidad de corriente en montajes unilaterales es sustancialmente mayor en el hemisferio directamente estimulado que en el contralateral (Sackeim, 1989; Lee y cols., 2012). En consecuencia, los

hallazgos neurovolumétricos del presente estudio parecen relacionarse con la disposición específica de los electrodos y, por tanto, es probable que estén asociados con la subyacente distribución de la densidad de corriente. Además, aunque la mayoría de estudios previos de RM estructural han reportado que los incrementos del volumen de SG no están claramente lateralizados al hemisferio estimulado (Nordanskog y cols., 2010; 2014; Abbott y cols., 2014a; Bouckaert y cols., 2016ab; Jorgensen y cols., 2016; Joshi y cols., 2016; Sartorius y cols., 2016), cabe señalar que todos estos estudios han mezclado la administración de TEC BIL y TEC UN. En cambio, los estudios que han evaluado específicamente los efectos neurovolumétricos de la TEC BIL (Estudio 2; Tendolkar et al., 2013; Ota et al., 2015; Qiu et al., 2016) o la TEC UN (Dukart et al., 2014) han observado consistentemente que los aumentos del volumen de SG se localizan bajo el hemisferio estimulado. Por tanto, nuestros hallazgos y los resultados de los estudios previos apoyan claramente la relación directa entre la disposición bilateral o unilateral de los electrodos y la lateralización de los aumentos neurovolumétricos inducidos por la TEC. En este sentido, futuros estudios destinados a desentrañar el mecanismo de acción de la TEC deberían considerar la disposición de los electrodos para una correcta interpretación de sus resultados. En cualquier caso, es importante destacar que, contrariamente a esta línea de argumentación, también se observaron incrementos neurovolumétricos en la CCAr limitados al hemisferio derecho tanto en el grupo BIL como en el grupo UN. Por tanto, se necesita de mayor investigación para determinar los posibles mecanismos que subyacen a este hallazgo, que posiblemente involucre interacciones entre la densidad de la corriente y las características específicas de plasticidad estructural de las diferentes regiones del cerebro.



En relación con los efectos clínicos, se observó un 89,26% de respuesta clínica en pacientes con DRT tratados con TEC BIL, mientras que los pacientes tratados con TEC UN tan solo mostraron un 33,41% de respuesta clínica. Estos resultados están de acuerdo con las conclusiones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos del 2011, las cuales indicaron que la TEC UN es menos efectiva que la TEC BIL. En este punto, cabe destacar que la mejor generalización de la crisis convulsiva provocada por la TEC BIL (Swartz y Larson, 1986) parece predecir una mayor respuesta clínica (Ottosson, 1960; Swartz y Nelson, 2005). Sin embargo, otras diferencias biofísicas entre los dos tipos de montajes tales como la distribución o la intensidad del campo eléctrico en el cerebro, también podrían estar explicando sus diferencias en la respuesta clínica. En este sentido, la mayor capacidad de la TEC BIL para inducir un campo eléctrico comparable en ambos hemisferios puede estar explicando la superioridad clínica de esta disposición de los electrodos (Lee y cols., 2012). En cualquier caso, ambas ideas parecen apuntar al hecho que a mayor dispersión de la respuesta neuronal tras la estimulación eléctrica, mayores efectos clínicos.

Sin embargo, Abrams (2002) sugirió que la colocación de los electrodos en el hemisferio izquierdo puede ser tan efectiva como la TEC BIL para la mayoría de los pacientes, lo cual encajaría con la asociación entre los incrementos de volumen en el hemisferio izquierdo y la mejoría clínica observada en el Estudio 2. Por tanto, otra interpretación plausible de la superioridad clínica de la TEC BIL puede ser la modulación específica del hemisferio izquierdo. De hecho, otros tratamientos eficaces de estimulación cerebral para la DRT, como la EMT, se administran habitualmente en el hemisferio izquierdo (O'Reardon y cols., 2007).

Además, a pesar de la asociación tradicional entre la estimulación del hemisferio izquierdo y alteraciones en la memoria verbal, algunos estudios sugieren que los pacientes tratados con TEC unilateral izquierda podrían evitar efectos secundarios específicos como las alteraciones de las funciones no verbales (Kellner y cols., 2017). Por tanto, la TEC unilateral izquierda puede ser un tratamiento alternativo razonable para subgrupos específicos de pacientes. Por último, y teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, la disposición de los electrodos (es decir, TEC BIL, TEC UN o incluso TEC unilateral izquierda) debería de ser un punto a considerar en el desarrollo de protocolos de tratamientos personalizados.

#### **5.4. Discusión general**

Todos los estudios incluidos en la presente tesis han mostrado que la administración de la TEC conduce a una reducción significativa de la severidad de la sintomatología depresiva en pacientes con DRT. En este sentido, la presente tesis confirma que la TEC es un tratamiento alternativo eficaz para aquellos pacientes que sufren de depresión y exhiben una resistencia terapéutica a los tratamientos psicológicos y farmacológicos de primera elección. Además, según los resultados del Estudio 3, la administración de la TEC BIL conduce a una respuesta clínica significativa mayor que la TEC UN. Por tanto, la presente tesis también sugiere que la TEC BIL es más efectiva que la TEC UN en pacientes que sufren de DRT. En este punto, sin embargo, es necesario mencionar que otros parámetros de la TEC además de la disposición de los electrodos, como puede ser la utilización de diferentes longitudes de pulso, pueden estar aportando un peso relativo a este último resultado.

Por otra parte, los resultados de neuroimagen incluidos en la presente tesis ponen de manifiesto que la modulación del circuito límbico-cortical está jugando un papel crítico en el modo de acción de la TEC. Y, dada la implicación del LTM en la atribución del significado emocional de los estímulos, la CCA en la producción de los estados afectivos y la CPFDL en la regulación de las emociones (Phillips y cols., 2003), la TEC podría estar facilitando la normalización de la afectividad negativa sistemáticamente observada en pacientes que sufren de depresión (Drevets y cols., 2008; Carballido y cols., 2011). Además, los resultados del Estudio 1 apuntan a que la regulación de la conectividad límbico-cortical sigue un patrón secuencial caracterizado por un efecto intralímbico inicial que da paso a una modulación límbico-prefrontal secundaria. Sin embargo, cabe señalar que este patrón de cambio secuencial no ha sido observado en las evaluaciones neurovolumétricas realizadas en el Estudio 2. Llegados a este punto es necesario considerar varios aspectos.

En primer lugar, los cambios neurovolumétricos observados con la administración de la TEC solo han sido evidentes en regiones del sistema límbico. Sin embargo, estudios previos de RM estructural han reportado reducciones del volumen de SG en regiones de la CPF en pacientes que sufren de depresión (Price y Drevets, 2010). Pero tal y como se ha comentado en el Estudio 2, dado que la plasticidad estructural se observa primordialmente en regiones subcorticales (Kolb y cols., 2003; Butz y cols., 2009; Neufeld y cols., 2009), no parece sorprendente que los cambios neurovolumétricos solo se hayan detectado en regiones límbicas. Por tanto, aunque la implicación de las regiones prefrontales parece esencial en la depresión, es poco probable que algún cambio en la

plasticidad estructural de estas regiones pueda ser detectado mediante RM estructural. Sin embargo, teniendo en cuenta este punto y, gracias a la aproximación multimodal que caracteriza la presente tesis, se puede concluir que las regiones prefrontales son también de vital importancia para la remisión de la depresión mediante la TEC. Además, en el supuesto de que la acción principal de la TEC se focalizara en las regiones límbicas, este cambio, a su vez, estaría desencadenando un cambio inherente secundario en la modulación límbico-prefrontal.

Por otra parte, la regulación de la conectividad intralímbica fue observada en la segunda evaluación de neuroimagen mientras que los cambios neurovolumétricos no fueron evidentes hasta la tercera evaluación de neuroimagen. Este patrón temporal parece sugerir que los cambios en la conectividad cerebral intralímbica pueden estar dirigiendo una reestructuración volumétrica del sistema límbico. En primer lugar, dado que los cambios en la función del sistema nervioso pueden basarse en un cambio en la estructura sináptica neuronal (Castrén y Hen, 2013), la combinación de estos cambios neurofuncionales y neurovolumétricos *per se* permite sugerir que esta reestructuración volumétrica se debe, en parte, a procesos de neuroplasticidad. De hecho, la sinaptogénesis ha sido previamente postulada como candidata a correlato neurobiológico del mecanismo de acción de la TEC en estudios preclínicos (Jorgensen y Bolwig, 1979; Chen y cols., 2009). En segundo lugar, el Estudio 2 no solo mostró que dicha reestructuración volumétrica se da mediante el incremento de volumen de diferentes regiones del sistema límbico, sino que se caracteriza por un cambio neurovolumétrico simultáneo. Es decir, los volúmenes

de las diferentes regiones límbicas mostraron una coordinación al variar juntas en tamaño. Por tanto, la existencia de una relación entre diferentes cambios en la conectividad estructural y funcional del sistema límbico parece fortalecer la idea de que algún mecanismo de neuroplasticidad está presente durante la administración de la TEC.

Sin embargo, los resultados neurometabólicos reportados en el Estudio 2 no parecen indicar que el mecanismo de acción de la TEC se base exclusivamente en procesos de neuroplasticidad. En este sentido, tal y como se ha explicado en el Estudio 2, los incrementos en las concentraciones de Glu/Gln en el hipocampo podrían resultar en una inflamación neuronal secundaria a la afluencia de cationes y agua (Chamberlin y Tsai, 1998). Pero, a la vez, este resultado tampoco significaría que el proceso neuroinflamatorio subyacente al mecanismo de acción de la TEC sea independiente de la neuroplasticidad. Asimismo, como se ha apuntado en el Estudio 2, los aumentos de las concentraciones de Glu/Gln también podrían relacionarse con un aumento en la demanda metabólica que, finalmente, requiriera de un incremento en los procesos angiogénicos al aumentar el flujo sanguíneo cerebral. Pero, a su vez, tal incremento en el flujo sanguíneo cerebral podría estar debilitando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Bolwig y cols., 1977), lo que finalmente conduciría a una inflamación local del tejido cerebral adyacente (Andrade y Bolwig, 2014). En este sentido, también es importante recordar que la RMf se sustenta en la detección de los cambios locales en la oxigenación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la actividad neuronal (Huettel y cols., 2008). Por tanto, ante una modulación neurofuncional, además de una reorganización de la estructura sináptica

neuronal, se espera observar un cambio en el flujo sanguíneo cerebral, el cual, a su vez, podría estar facilitando la aparición de procesos neuroinflamatorios. Por tanto, los resultados de la presente tesis reconcilian las hipótesis neuroplástica y neuroinflamatoria de acción de la TEC.

En este punto, es necesario mencionar que el tratamiento farmacológico antidepresivo exhibe un patrón de cambio secuencial límbico-cortical similar al comentado anteriormente (De Rubeis y cols., 2008). De este modo, parece que la modulación secuencial límbico-cortical representa un mecanismo general de acción terapéutica en la depresión común a diferentes tratamientos antidepresivos. Sin embargo, cabe señalar que aunque el tratamiento farmacológico con ISRS se ha relacionado con la inducción de plasticidad neuronal (Castrén y Hen, 2013), rara vez han sido reportados cambios neuroinflamatorios y volumétricos en regiones límbicas después de ensayos farmacológicos exitosos (Dusi y cols., 2015). En este sentido, los efectos neuroinflamatorios parecen observarse predominantemente después de la TEC, proporcionando un beneficio clínico específico a los pacientes con DRT. Y, de hecho, si tenemos en cuenta que los pacientes incluidos en la presente tesis se mostraron resistentes a diferentes ensayos farmacológicos, no parece sorprendente que necesiten de otros procesos moleculares para llegar a mostrar una respuesta clínica significativa. Sin embargo, esta idea podría llegar a tener varias interpretaciones.

En primer lugar, es posible que estos pacientes tan solo necesiten de un efecto neuroplástico más intenso que, como consecuencia, de lugar a procesos neuroinflamatorios, los cuales, a su vez, puedan llegar a explicar los efectos secundarios cognitivos observados tras la administración de la TEC (Semkovska y

McLoughlin, 2010; Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, 2011). En este punto, es importante señalar que en el Estudio 2 se observó una asociación entre el aumento de volumen en el hipocampo y la disminución en la concentración de NAA/Cr a nivel hipocampal. Dado que los niveles de NAA se han considerado indicadores de la función neuronal sana (Danielsen y Ross, 1999), tales disminuciones de NAA pueden indicar que la TEC induce un mal funcionamiento neuronal a nivel del hipocampo, lo que estaría de acuerdo con los efectos secundarios cognitivos de la TEC. Por tanto, los resultados de la presente tesis sugieren la existencia de mecanismos neurobiológicos paralelos que pueden explicar tanto la mejoría clínica como los efectos secundarios cognitivos observados tras la aplicación de la TEC.

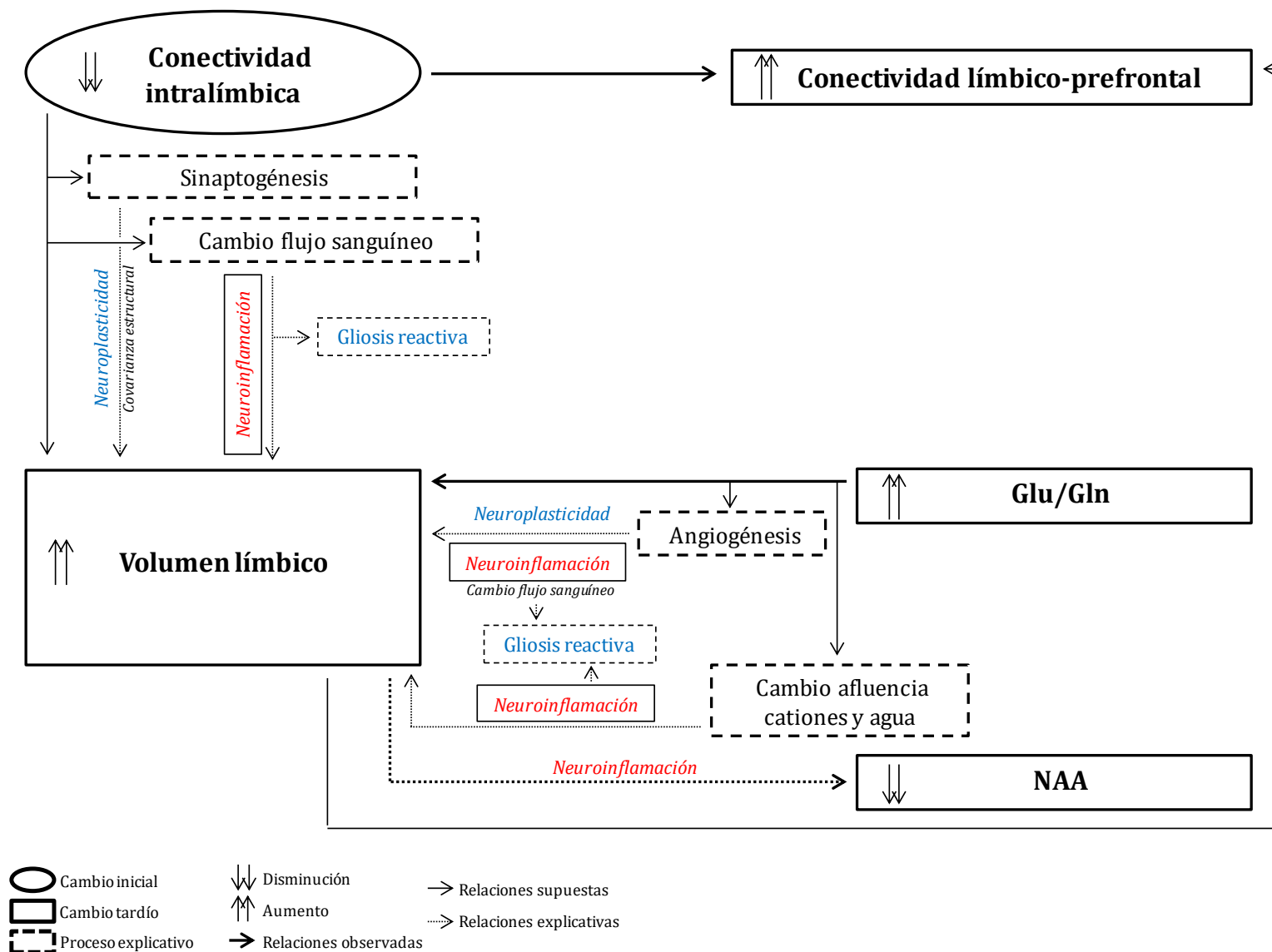
En segundo lugar, es posible que estos pacientes necesiten de ambos procesos neuroplásticos y neuroinflamatorios para llegar a recuperarse de la sintomatología depresiva. Y, de hecho, tal y como se ha comentado en el Estudio 2, la neuroinflamación no tiene porque simplemente relacionarse con los efectos negativos de la TEC, sino que también podría estar explicando la eficacia de la terapia (Perez-Caballero y cols., 2014). En este punto, sin embargo, se podría discutir de si es el propio proceso inflamatorio u otros mecanismos derivados de tal proceso neuroinflamatorio (es decir, mecanismos de reparación) los que están implicados en los efectos antidepresivos observados en estos pacientes. En este sentido, la asociación indirecta entre los resultados neurometabólicos y la mejoría clínica observada en el Estudio 2 podría indicar que los cambios en las concentraciones de NAA y Glu/Gln solo explican parcialmente los cambios moleculares inducidos por la TEC. Por tanto, otras rutas moleculares de

mediación inflamatoria, como las relacionadas con la proteína ácida fibrilar glial y la expresión de p11, también podrían estar explicando el mecanismo de acción de la TEC (Perez-Caballero y cols., 2014). De hecho, cada vez hay más pruebas de que la expresión glial se encuentra reducida por la depresión (Banar y cols., 2010) y de que la administración de ECS conduce a respuestas de gliosis reactiva (Jansson y cols., 2009). Por tanto, tanto la plasticidad neuronal como los mecanismos de reparación derivados de la neuroinflamación podrían explicar la efectividad clínica inducida por la TEC. La Figura 5 muestra el mecanismo de acción de la TEC propuesto en la presente tesis.

Por último, independientemente de si la reestructuración volumétrica del sistema límbico se debe a procesos neuroplásticos, neuroinflamatorios o a ambos, cabe señalar que los incrementos de volumen en el LTM observados en el Estudio 2 fueron más significativos que los cambios observados en la CCAr. Además, en cuanto a su relación con la mejoría clínica, parece que tan solo los cambios neurovolumétricos en el LTM, pero no en la CCAr, están significativamente asociados con la reducción de la sintomatología depresiva. Además, el Estudio 3 mostró que los cambios neurovolumétricos en el LTM se observan en ambos hemisferios después de un tratamiento de TEC BIL mientras que se encuentran limitados al hemisferio derecho tras un tratamiento de TEC UN. Sin embargo, también es importante destacar que el incremento de volumen en la CCAr se limitó al hemisferio derecho en ambos grupos. La combinación de estos hallazgos refuerza la idea mencionada en el Estudio 2 de la existencia de una disminución proporcional del efecto de la TEC al incrementar la distancia desde los electrodos. Por tanto, los resultados de la presente tesis indican que los mecanismos



moleculares de acción de la TEC difieren en su magnitud en función de la distribución de la densidad de la corriente. Además, cabe señalar que los cambios neurofuncionales observados en el Estudio 1 se relacionan con la mejoría clínica de manera bilateral, los cambios neurovolumétricos observados en el Estudio 2 limitan su relación con la mejoría clínica al hemisferio izquierdo y la TEC BIL conduce a una respuesta clínica significativamente mayor que la TEC UN tal y como se ha observado en el Estudio 3. Por tanto, se podría sugerir que la mayor dispersión de la respuesta neuronal tras la estimulación eléctrica da lugar a mayores efectos clínicos.



**Figura 5.** Representación esquemática de los hallazgos de la presente tesis e hipótesis explicativas del mecanismo de acción de la TEC. Una disminución inicial de la conectividad intralímbica da lugar a un aumento tardío de la conectividad límbico-prefrontal y, posiblemente, conduzca a un aumento tardío del volumen límbico. Esta última relación funcional-volumétrica se podría explicar a través de procesos de sinaptogénesis (neuroplasticidad) y/o cambios en el flujo sanguíneo cerebral (neuroinflamación). Por otra parte, aumentos en la concentración de glutamato/glutamina (Glu/Gln) se relacionan con el aumento del volumen límbico. Esta relación, probablemente, se explique a través de procesos de angiogénesis (neuroplasticidad y neuroinflamación) y/o cambios en la afluencia de cationes y agua (neuroinflamación). Además, la relación observada entre disminuciones en la concentración de N-acetil-aspartato (NAA) y el aumento del volumen límbico podría estar indicando que este aumento de volumen se explique a través de procesos neuroinflamatorios. A la vez, dichos procesos neuroinflamatorios podrían dar lugar a procesos de gliosis reactiva, los cuales, conjuntamente con los procesos neuroplásticos, podrían explicar la disminución de la afectividad negativa observada en los pacientes con depresión (azul). Asimismo, los procesos neuroinflamatorios en sí mismos podrían explicar los efectos secundarios cognitivos observados tras el tratamiento con TEC (rojo). Por último, el aumento del volumen límbico también podría estar contribuyendo en el aumento de la conectividad límbico-prefrontal.

## **5.5. Limitaciones**

En primer lugar, dado el pequeño número de pacientes incluidos, los resultados de la presente tesis deben considerarse preliminares. Sin embargo, la muestra de pacientes del Estudio 1 y el Estudio 2 se caracterizó cuidadosamente con evaluaciones clínicas semanales y cuatro evaluaciones multimodales de neuroimagen que abarcaron todo el curso del tratamiento, lo que permitió una caracterización exhaustiva de los diferentes cambios neurobiológicos y su asociación con la respuesta clínica. En segundo lugar, no se puede determinar qué efecto, si lo hubo, el tratamiento farmacológico simultáneo tuvo en los resultados incluidos en la presente tesis, aunque en un intento de minimizar este efecto de confusión, el tratamiento farmacológico no se modificó a lo largo de todo el curso de TEC. Además, es importante destacar que los Estudios 1 y 2 no mostraron ninguna diferencia neurofuncional, neurovolumétrica o neurometabólica entre el grupo de pacientes y el grupo de participantes sanos en la comparación basal (antes del inicio de la TEC).

Por otra parte, cada uno de los estudios incluidos en la presente tesis cuenta con un seguido de limitaciones específicas. En primer lugar, en el Estudio 1 no se corrigió por el número de mapas de CF evaluados. Sin embargo, si tenemos en cuenta el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, tal corrección probablemente hubiera resultado en un umbral excesivamente restrictivo. En segundo lugar, los resultados del Estudio 2 no necesariamente deben generalizarse a muestras de pacientes sometidas a diferentes protocolos de TEC (por ejemplo, TEC UN). En tercer lugar, en el Estudio 3 existe una asociación colineal perfecta entre la disposición de los electrodos y el tipo de

escáner. Sin embargo, el procesamiento longitudinal aplicado a los datos permitió minimizar tales supuestos efectos de confusión entre grupos: los sujetos de los diferentes escáneres nunca se compararon directamente y, en cambio, se comparó exclusivamente los mapas de los cambios en el volumen de SG que se obtuvieron para cada paciente. Además, la correspondencia anatómica entre el lado de la estimulación y los cambios estructurales sería difícil de explicar por supuestas diferencias en los artefactos asociados a cada escáner, sugiriendo que los hallazgos fueron de hecho consecuencia del tratamiento con TEC. Finalmente, otros parámetros de la TEC además de la disposición de los electrodos difirieron entre los grupos de estudio (por ejemplo, la intensidad de la carga eléctrica en la TEC UN es generalmente mayor con el objetivo de maximizar su eficacia). Sin embargo, en situaciones clínicas, las diferencias de montaje típicamente se asocian con diversas longitudes y frecuencias de pulso y, por tanto, un estudio que compare BIL versus UN utilizando la misma longitud y frecuencia de pulso probablemente no refleje escenarios clínicos reales y, por tanto, no permita discernir los cambios volumétricos asociados a protocolos de tratamiento naturalísticos.







## 6. Conclusiones

La presente tesis agrega conocimiento al estudio del mecanismo de acción de la TEC y aporta una mejor comprensión de las bases neurobiológicas de la TEC en pacientes con DRT. Las conclusiones específicas de la presente tesis se exponen a continuación:

1. La TEC es un tratamiento alternativo eficaz para aquellos pacientes que sufren de DRT.
  - 1.1. La TEC BIL es más efectiva que la TEC UN en pacientes que sufren de DRT.
2. La restauración del equilibrio neurofisiológico límbico-cortical mediante la administración de TEC parece conducir a la normalización de la afectividad negativa sistemáticamente observada en pacientes que sufren de depresión.
3. Una reducción de la conectividad intralímbica observada tras la primera sesión de TEC permite que la CPF recupere el control de la actividad del sistema límbico en sesiones posteriores.
  - 3.1. Los cambios de conectividad intralímbicos constituyen un biomarcador temprano de respuesta al tratamiento con TEC en pacientes con DRT.
  - 3.2. Una interacción compleja entre regiones límbicas y prefrontales es necesaria para lograr una recuperación de la sintomatología depresiva mediante la administración de TEC.
4. Incrementos del volumen regional de SG en estructuras límbicas conducen a la recuperación de la sintomatología depresiva mediante la administración de TEC.



- 4.1. La reducción de la conectividad cerebral intralímbica parece dirigir la reestructuración volumétrica del sistema límbico.
- 4.2. Los aumentos en la concentración de Glu/Gln a nivel hipocampal observados en pacientes con DRT tras la aplicación de TEC contribuyen a la reestructuración volumétrica del sistema límbico.
- 4.3. La reestructuración volumétrica del sistema límbico se podría explicar por la inducción de procesos de plasticidad neuronal y neuroinflamación.
  - 4.3.1. Un mecanismo neurobiológico común parece relacionarse tanto con la mejoría clínica como con los efectos secundarios cognitivos observados en pacientes que sufren de DRT tras la aplicación de la TEC.
    - 4.3.1.1. La plasticidad neuronal y los mecanismos de reparación derivados de la neuroinflamación podrían explicar la efectividad clínica inducida por la TEC.
    - 4.3.1.2. La neuroinflamación podría asociarse a los efectos secundarios cognitivos inducidos por la TEC.
5. Los incrementos neurovolumétricos en el sistema límbico observados en pacientes con DRT tras la aplicación de TEC son ipsilaterales al(a los) lado(s) de estimulación.
  - 5.1. La estrategia de colocación de los electrodos (es decir, TEC BIL, TEC UN o incluso TEC UN izquierda) deber ser considerada cuidadosamente en el desarrollo de protocolos de tratamiento personalizados.

6. La naturaleza de los cambios inducidos por la TEC en pacientes con DRT parece ser similar en diferentes regiones del cerebro, aunque la magnitud de los efectos disminuye a medida que aumenta la distancia desde la fuente de energía.
7. La mayor dispersión de la respuesta neuronal tras la estimulación eléctrica parece dar lugar a mayores efectos clínicos antidepresivos.

## **6. Conclusions**

The present thesis adds knowledge to the study of the mechanisms of ECT action by providing evidence for a better understanding of the neurobiological correlates of ECT in patients with TRD. The conclusions can be extracted as following:

1. Electroconvulsive therapy is an effective alternative treatment for patients with TRD.
  - 1.1. Bilateral ECT is more effective than RUL ECT for patients with TRD.
2. The restoration of the limbic-cortical neuropsychological balance after ECT appears to normalize depression-related negative affectivity.
3. A reduction of intralimbic connectivity observed after the first ECT session allows the PFC to regain control of limbic system in the following sessions.
  - 3.1. Intralimbic connectivity changes constitute an early biomarker of ECT treatment response in patients with TRD.
  - 3.2. A complex interaction between limbic and prefrontal regions is needed to bring about clinical recovery after ECT.
4. Regional GM volume increases in limbic structures lead to clinical recovery after ECT.
  - 4.1. Intralimbic connectivity decreases seem to direct a structural reorganization of the limbic system.

- 4.2. Hippocampal Glx concentration increases observed in patients with TRD after ECT contribute to the structural reorganization of the limbic system.
- 4.3. The structural reorganization of the limbic system may be explained through both neuroplasticity and neuroinflammation.
  - 4.3.1. A common neurobiological mechanism seems to account for ECT-induced clinical improvement and cognitive side effects in patients with TRD.
    - 4.3.1.1. Neuroplasticity and neuroinflammatory repair mechanisms may account for the clinical effectiveness induced by ECT.
    - 4.3.1.2. Neuroinflammation may be related to ECT-induced cognitive side effects.
5. Limbic volumetric increases observed in patients with TRD after ECT are ipsilateral to the stimulation side(s).
  - 5.1. Electrode placement strategy (i.e., BIL ECT, RUL ECT or even left UN ECT) should be carefully considered in order to develop tailored treatment protocols.
6. The nature of the ECT-induced changes in patients with TRD appears to be similar across different brain regions, although the magnitude of the effects may decrease as the distance from the energy source rises.
7. A greater dispersion of the neuronal response after the electrical stimulation seems to lead to greater clinical effects.







## **7. Perspectivas de futuro**

En primer lugar, a pesar de que la presente tesis aporta una mejor comprensión del mecanismo de acción de la TEC en pacientes con DRT, dado el pequeño número de pacientes incluidos, la realización de una replicación con una muestra más grande sería de especial interés. Asimismo, dicha replicación, además de incluir pacientes con depresión tratados con TEC y participantes sanos, podría incluir pacientes con depresión tratados con una estrategia farmacológica convencional con el objetivo de determinar los correlatos neurobiológicos comunes y específicos de cada una de estas estrategias terapéuticas. Paralelamente, la caracterización de los procesos neurobiológicos subyacentes al mecanismo de acción de otras terapias neuromoduladoras, como la EMT, permitiría evaluar el grado de generalización de los resultados expuestos en la presente tesis a otras modalidades de tratamiento neuromodulador.

Un siguiente paso en la línea de investigación de la presente tesis sería profundizar en el conocimiento de las bases moleculares de los cambios neurofuncionales y neurovolumétricos observados durante la administración de la TEC en pacientes con DRT. En este sentido, un estudio de neuroimagen-proteómica longitudinal permitiría explorar de forma simultánea la relación entre las proteínas plasmáticas y los cambios cerebrales medidos con neuroimagen. Específicamente, sería de especial interés realizar mediciones de proteínas plasmáticas que permitieran evaluar la participación de respuestas neuroinflamatorias y/o neuroplásticas en el mecanismo de acción de la TEC. Asimismo, la combinación de marcadores de neuroimagen con proteómica brindaría la oportunidad de identificar biomarcadores



periféricos que podrían estar asociados con cambios en el cerebro. Además, una evaluación clínica y neuropsicológica exhaustiva complementaria a las mediciones de neuroimagen-proteómica permitiría determinar la asociación específica de cada una de estas medidas con la respuesta clínica y/o los efectos secundarios cognitivos observados tras la administración de TEC en pacientes con DRT.

En segundo lugar, la evaluación del impacto neurobiológico de la TEC mediante otras técnicas de neuroimagen, como la perfusión por RM (por ejemplo, *arterial spin labeling* en inglés) y la RMf asociada a una tarea, aportarían un grado de mayor precisión en la comprensión del mecanismo de acción de la TEC. Específicamente, las evaluaciones mediante perfusión por RM ayudarían a determinar el alcance del compromiso de la barrera hematoencefálica durante la administración de la TEC. Y, por otra parte, las evaluaciones mediante RMf asociada a una tarea facilitarían la interpretación de la implicación específica de cada una de las regiones cerebrales involucradas en el mecanismo de acción de la TEC con la mejoría de la sintomatología depresiva.

Por último, el análisis de la distribución del campo eléctrico inducido por la administración de la TEC BIL versus la TEC UN en relación a los cambios neurovolumétricos y neurofuncionales observados durante la administración de cada una de estas estrategias de colocación de los electrodos informaría sobre la repercusión de este parámetro de estimulación en los correlatos neurobiológicos de la TEC. Asimismo, el estudio de otros parámetros de la TEC, como la longitud o frecuencia de los pulsos, permitiría establecer las posibles interacciones de los parámetros de estimulación de la TEC en la inducción de los cambios cerebrales observados durante su administración.





## **8. Resumen**

### ***8. Summary***

#### **1. Introduction**

##### **1.1. Depression**

Major Depressive Disorder (MDD) is characterized by negative thoughts and emotions that disrupt the patient's mood, cognition, motivation, and behavior (American Psychiatric Association, 2013). The World Health Organization stated in 2008 that depression is one of the most common psychiatric disorders and a leading cause of disability worldwide. In the absence of a successful therapeutic intervention, it can become a chronic disease causing severe alterations in the daily-life activities of the patients (Keller et al., 1983). Moreover, in the worst-case scenario, it increases the risk of mortality (Cuijpers & Smit, 2002).

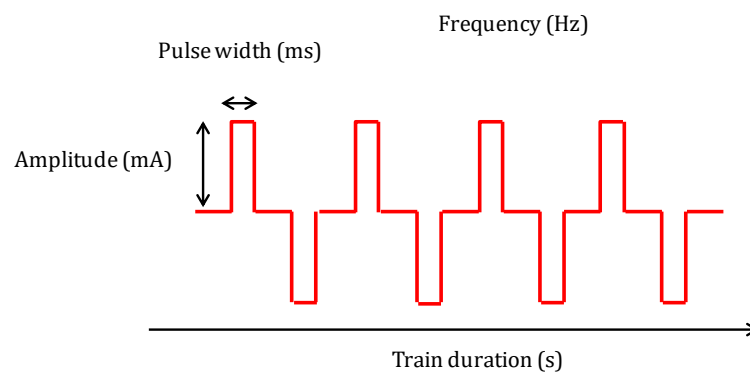
Limbic-cortical dysregulation seems to be crucial in the development of the depressive phenotype (Mayberg, 1997). In this sense, previous neuroimaging research has suggested that functional, structural and metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the anterior cingulate cortex (ACC), the hippocampus, and the amygdala are the main substrate of the depressive symptomatology (Coryell et al. cols., 2005; Price & Drevets, 2010; Rao et al., 2011; Lu et al., 2012; Schmaal et al., 2016).

It should be pointed out that less than half of patients with depression achieve full remission with a first-step treatment with second-generation antidepressants and/or cognitive-behavioral therapy (DeRubeis et al., 2005;

Rush et al., 2006). At therapeutic resistance level, other neuromodulatory interventions, such as electroconvulsive therapy (ECT), become alternative treatments for patients with treatment-resistant depression (TRD) (American Psychiatric Association, 2001).

## 1.2. Electroconvulsive Therapy

Electroconvulsive therapy is a somatic treatment consisting of inducing a generalized tonic-clonic seizure by administering an electrical stimulus while the patient is under general anesthesia. The electrical stimulus is administered through two electrodes placed, traditionally, bi- or uni- frontotemporally (BIL ECT or right UL ECT (RUL ECT)) (Leiknes et al., 2012). The parameters of the electrical stimulus (i.e., current amplitude, pulse width, frequency, and train duration; Figure 1) may vary widely and are adjusted individually to each patient (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, 2014).



**Figure 1.** Parameters of the ECT electrical stimulus: current amplitude (milliamperes), pulse width (milliseconds), frequency (hertz), and train duration (seconds). Charge (millicoulombs) = current amplitude x pulse width x 2 x frequency x duration.

An important meta-analysis conducted by the UK ECT Review Group in 2003 showed that (1) real ECT was more effective than simulated ECT, (2) ECT

was more effective than pharmacotherapy, and (3) BIL ECT was more effective than RUL ECT. Regarding this last result, previous studies have suggested that the greater neuronal response dispersion after electrical stimulation leads to greater clinical effects (Swartz & Nelson, 2005; Lee et al., 2012). However, Abrams (2002) suggested that the clinical superiority of BIL ECT may be, specifically, because of the modulation of the left hemisphere. On the other hand, alterations in orientation and retrograde and anterograde memory frequently occur immediately after ECT (Food and Drug Administration, 2011). In this sense, RUL ECT is usually administered with the aim of reducing the burden of adverse cognitive effects (Semkowska et al., 2011).

Previous neuroimaging studies have explored functional, structural and metabolic changes associated with ECT in patients with depression and have consistently shown that ECT modulates the limbic-cortical circuit (Beall et al., 2012; Dukart et al. 2014; Njau et al., 2017). Regarding its mode of action, recent studies advocated that the ECT-induced brain changes could result from neuroplastic changes such as neurogenesis (Eisch & Petrik, 2012), angiogenesis, gliogenesis and synaptogenesis (Bouckaert et al., 2014). Likewise, other reports suggested that ECT-induced brain changes might depend on neuroinflammatory mechanisms (Andrade & Bolwig, 2014).

### **1.3. Rationale for the studies**

Study 1: “Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study”

Although current models of depression suggest that a sequential modulation of limbic-cortical network is needed for illness recovery (DeRubeis et al., 2008), magnetic resonance imaging (MRI) studies of ECT have exclusively assessed brain function before and after treatment, without characterizing functional changes occurring at early treatment phases (Beall et al., 2012).

Study 2: “Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study”

Recent research suggests that neuroplastic and neuroinflammatory changes may account for the mode of ECT action, although extant data do not allow for a clear disambiguation between these two hypotheses (Andrade & Bolwig, 2014; Bouckaert et al., 2014). Multimodal neuroimaging approaches combining structural and metabolic information may help in clarifying this issue.

Study 3: “Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression”

Therapeutic efficacy and cognitive side effects of ECT depend to a large extent on the electrode placement strategy (UK ECT Review Group, 2003; Food and Drug Administration, 2011). Understanding the effects of this parameter on brain biology is a critical step towards the rational development of therapeutic innovations. However, the specific impact of such treatment parameter on brain anatomy is poorly understood.

## 2. Aims and Hypotheses

The overall aim of the present thesis is to provide a better understanding of the neurobiological correlates of ECT in patients with TRD.

Study 1: "Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study"

The specific aims of the study were to assess changes in limbic and prefrontal functional connectivity (FC) during the course of ECT and their impact on clinical response.

The results of previous studies (DeRubeis et al., 2008) led us to hypothesize that a complex interaction between early intralimbic and late limbic-prefrontal ECT-induced FC changes would have an impact on clinical improvements of patients with TRD.

Study 2: "Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study"

The specific aims of the study were to assess longitudinal changes in (1) regional gray matter (GM) volumes and (2) hippocampal metabolite concentrations throughout the course of ECT, as well as (3) to study the association between these neuroimaging changes and clinical improvement.

On the basis of the previous literature (Dukart et al., 2014), we expected to find regional volume increases in limbic structures. We also anticipated that hippocampal metabolite concentrations would change after treatment, although we



cannot predict the direction of change. Finally, we expected these neuroimaging findings to be associated with clinical improvement.

Study 3: "Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression"

The specific aim of the study was to assess the differential impact of BIL ECT versus RUL ECT on whole-brain volumetric changes in patients with TRD.

Based on the current data (Oltedal et al., 2018), we hypothesized that patients treated with BIL ECT, in comparison with patients receiving RUL treatment, would show greater GM volume increases in the left hemisphere.

### **3. Methods**

The present thesis includes 27 patients with TRD recruited from two research centers (Bellvitge University Hospital and Massachusetts General Hospital (MGH)) and 10 healthy participants. Patients from Bellvitge University Hospital underwent longitudinal clinical assessment using the Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960) and patients at MGH using the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Rush et al., 2003). The patients from Bellvitge University Hospital were treated with BIL ECT and the patients from MGH were treated with RUL ECT.

Patients from the Bellvitge University Hospital were scanned four times: MRI1 - baseline, MRI2 - early ECT effects, MRI3 - intermediate ECT effects and MRI4 - long-lasting ECT effects. The patients from the MGH were scanned two times: MRI1 - baseline and MRI2 - long-lasting ECT effects. Healthy participants were scanned twice, 5 weeks apart.

The evaluations described above allowed us to perform: Study 1 with a resting-state FC analysis (Huettel et al., 2008) and a path analysis (Pérez et al., 2013), Study 2 with a longitudinal brain morphometry analysis (Ashburner & Ridgway, 2012), a structural covariance analysis (Alexander-Bloch et al., 2013) and a magnetic resonance spectroscopy (MRS) analysis (Gujar et al., 2005) and Study 3 with a longitudinal brain morphometry analysis (Ashburner & Ridgway, 2012).

## 4. Results

Study 1: "Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study"

1. Patients with TRD showed a decrease in intralimbic FC between MRI1 and MRI2 and between MRI1 and MRI3.
2. Patients with TRD exhibited an increase in limbic-prefrontal FC between MRI1 and MRI3.
3. Intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI2 was directly affecting the intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI3.
  - 3.1. Intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI2 was indirectly associated with limbic-prefrontal FC increase between MRI1 and MRI3.
  - 3.2. Intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI2 was indirectly affecting clinical improvement observed after the completion of ECT course.

4. Intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI3 was directly associated with limbic-prefrontal FC increase between MRI1 and MRI3.
  - 4.1. Intralimbic FC decrease between MRI1 and MRI3 showed an indirect effect on clinical improvement observed after the completion of ECT course.
5. Limbic-prefrontal FC increase between MRI1 and MRI3 was directly impacting on clinical improvement observed after the completion of ECT course.
6. Healthy participants did not show any significant FC changes between their two scans.

Study 2: "Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study"

1. Patients with TRD, in comparison with healthy participants, showed GM volume increases in the medial temporal lobe (MTL) and the rostral ACC (rACC) between MRI1 and MRI3.
  - 1.1. Left MTL volume increase was correlated with right MTL volume increase.
  - 1.2. Left MTL volume increase was correlated with rACC volume increase.
2. Patients with TRD showed a hippocampal *N*-acetylaspartate (NAA) concentration decrease between MRI1 and MRI3.
  - 2.1. Left MTL volume increase was associated with hippocampal NAA concentration decrease.

3. Patients with TRD showed a hippocampal Glutamate+Glutamine (Glx) concentration increase between MRI1 and MRI3.
  - 3.1. Left MTL volume increase was related to hippocampal Glx concentration increase.
4. Left MTL volume increase was associated with clinical improvement observed after the completion of ECT course.
5. Patients with TRD, in comparison with healthy participants, exhibited a GM volume increase in the MTL between MRI1 and MRI4.
6. Healthy participants did not show any significant metabolic changes between their two scans.

Study 3: "Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression"

1. Patients with TRD treated with BIL ECT (89.26%) showed a greater reduction in clinical severity than patients with TRD treated with RUL ECT (33.41%).
2. Patients with TRD treated with BIL ECT, in comparison with patients with TRD receiving RUL ECT, displayed a significantly greater GM volume increase in left MTL.

## **5. Discussion**

### **5.1. Study 1**

"Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study"

This was the first longitudinal study characterizing ECT-induced limbic-cortical FC changes covering the whole course of treatment. Specifically, an incipient intralimbic effect gave way to a subsequent limbic-prefrontal modulation, which in turn, predicted clinical improvement observed after the completion of the ECT course. Therefore, these findings indicate that ECT action on limbic-cortical FC follows a sequential pattern.

First, an early intralimbic FC decrease could lead to a normalization of depression-related negative affectivity (Drevets et al., 2008). In addition, this initial finding was indirectly associated with clinical improvement observed after the completion of the ECT course. From this finding, it could be suggested that changes in intralimbic connectivity could constitute a potential early biomarker of ECT treatment response. On the other hand, it could be interpreted that a late increase in limbic-prefrontal connectivity might be associated with the restoration of prefrontal cortex (PFC) control over the limbic system, which could ultimately favor the use of emotion regulation strategies (Ochsner et al., 2004).

## **5.2. Study 2**

"Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study"

This was the first longitudinal study evaluating brain changes throughout the course of an ECT protocol in patients with TRD by means of different neuroimaging approaches (i.e., structural longitudinal voxel-wise analysis and MRS). Specifically, regional volume increases in the MTL and the rACC were observed. Interestingly, the correlation between these volume changes suggests

the existence of ECT-induced structural covariance. Indeed, structural covariance may rely on structural neuroplasticity (Alexander-Bloch et al., 2013), and, therefore, these results could be understood within the neuroplastic hypothesis (Bouckaert et al., 2014).

However, left MTL volume increases were related to hippocampal NAA concentration decreases and Glx concentration increases. It should be noted that NAA levels are considered to be associated with healthy neural function (Danielsen & Ross, 1999) and excessive glutamate levels may lead to neuronal swelling, secondary to the influx of cations and water (Chamberlin & Tsai, 1998). Therefore, these results may be better interpreted within the framework of the neuroinflammatory hypothesis of ECT action (Andrade & Bolwig, 2014). In this context, although neuroinflammation has been typically associated with ECT cognitive side effects (Andrade & Bolwig, 2014), recent research suggests that in TRD patients undergoing deep brain stimulation, early clinical improvement was associated with regional neuroinflammation provoked by electrode implantation (Perez-Caballero et al., 2014).

Nevertheless, Glx concentration increases may also boost angiogenesis to satisfy putative subsequent increases in metabolic demand. However, such cerebral blood flow increase may in turn lead to an increase in the permeability of the blood–brain barrier (Bolwig et al., 1977), and finally to a local swelling of the adjacent brain tissue (Andrade & Bolwig, 2014). Therefore, our findings suggest the existence of a common neurobiological mechanism accounting for ECT-induced clinical improvement and cognitive side effects.

Regarding the relationship between the imaging results and clinical improvement, it seems that only structural changes in the left MTL were significantly associated with symptom reduction. This result, and taking into account the more significant changes observed in the MTL than in the rACC, may indicate a proportional decrease of ECT effect with increasing distance from the electrode. Moreover, the lack of a direct association between the metabolic results and clinical improvement suggests that other molecular routes may be involved in the antidepressant effects observed in these patients (Perez-Caballero et al., 2014).

### **5.3. Study 3**

"Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression"

This is the first study comparing the whole-brain volumetric correlates of BIL and RUL ECT in patients with TRD. Specifically, the findings of the present study indicate that brain volumetric increases associated with ECT are observed ipsilateral to the stimulated hemisphere(s). Indeed, seizures evoked by BIL ECT are better generalized throughout the brain (Swartz & Larson, 1986) and current density in unilateral ECT placements is substantially larger in the ipsilateral than in the contralateral hemisphere (Lee et al., 2012). Accordingly, the brain volumetric findings of this study appear to be related to the current density distribution underlying the electrode placement.

Regarding clinical effects, we observed a clinical response of 89.26% in patients with TRD treated with BIL ECT, while patients treated with RUL ECT

only showed a clinical response of 33.41%. In this sense, previous studies have suggested that the greater neuronal response dispersion after the electrical stimulation leads to greater clinical effects (Swartz & Nelson, 2005; Lee et al., 2012). However, Abrams (2002) suggested that the clinical superiority of BIL ECT may be, specifically, the modulation of the left hemisphere, which dovetails with the association between volume increases in the left hemisphere and the clinical improvements observed in Study 2.

#### **5.4. General discussion**

The present thesis confirms that ECT is an effective treatment for patients with TRD, and, specifically, that BIL ECT is more effective than RUL ECT. In this sense, limbic-cortical modulation appears to facilitate the normalization of depression-related negative affectivity (Drevets et al., 2008).

First, the temporal pattern observed between functional and structural changes (i.e., intralimbic connectivity modulation was observed in the second neuroimaging assessment while structural changes were not evident until the third neuroimaging assessment) suggests that intralimbic connectivity changes are directing a structural reorganization of the limbic system. Such reorganization may be based on neuronal synaptic reorganization (Castrén & Hen, 2013), which would support the structural covariance results observed in Study 2, or on neuroinflammatory mechanisms derived from cerebral blood flow changes (Andrade & Bolwig, 2014).

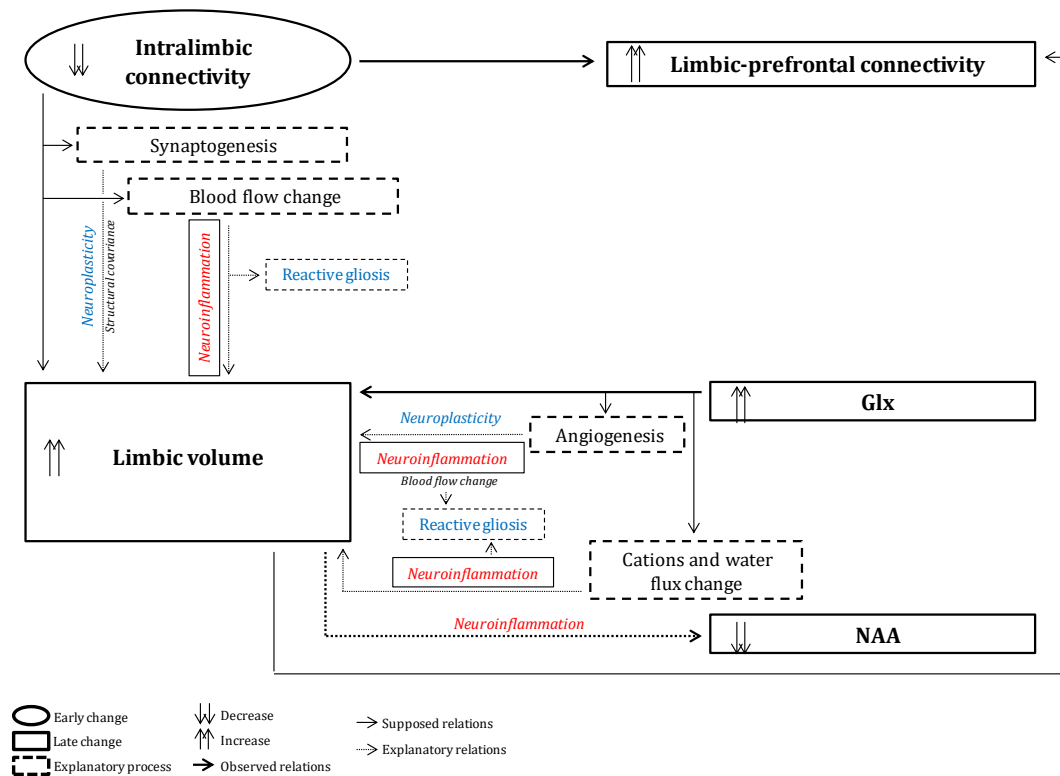
On the other hand, Glx concentration increases may lead to neuronal swelling secondary to the influx of cations and water (Chamberlin & Tsai, 1998).



Nevertheless, these increases may also boost angiogenesis, but which, in turn, may lead to neuroinflammation derived from cerebral blood flow changes (Andrade & Bolwig, 2014). Therefore, the results of the present thesis reconcile the neuroplasticity and neuroinflammatory hypotheses of ECT action.

In this sense, patients with TRD may need an intense neuroplastic effect which, consequently, may lead to neuroinflammation, which, in turn, could explain ECT cognitive side effects (Food and Drug Administration, 2011). However, these patients may also need both neuroplastic and neuroinflammatory processes to achieve a full recovery from depressive symptomatology. Indeed, neuroinflammatory processes may lead to glia activation (i.e., reactive gliosis), and thus, it is plausible that these mechanisms might be involved in the antidepressant effects observed in these patients (Perez-Caballero et al., 2014) (Figure 2).

Finally, irrespective of whether limbic structural reorganization is due to neuroplastic or neuroinflammatory processes or both, it should be noted that the combination of results of Study 2 and 3 give support to the idea mentioned in Study 2 of a proportional decrease of ECT effect with increasing electrode distance. Therefore, and taking into account the clinical results observed in the present thesis, it could be suggested that the greater neuronal response dispersion after the electrical stimulation leads to greater clinical effects.



**Figure 2.** Schematic representation of the thesis findings and explanatory hypotheses of ECT mechanisms. An incipient intralimbic connectivity decrease gives way to a subsequent limbic-prefrontal connectivity increase and, likely, leads to later limbic volume increases. This last functional-structural relationship may be explained through synaptogenesis (neuroplasticity) and/or cerebral blood flow changes (neuroinflammation). On the other hand, Glutamate+Glutamine (Glx) concentration increases are related to the limbic volume increase. This relationship may be explained through angiogenesis (neuroplasticity and neuroinflammation) and/or cations and water influx changes (neuroinflammation). In addition, the relationship observed between *N*-acetylaspartate (NAA) concentration decreases and limbic volume increases may imply that neuroinflammatory mechanisms are explaining such volume increases. At the same time, these neuroinflammatory processes may lead to reactive gliosis, which, together with neuroplastic processes, may explain the depression-related negative affectivity decrease (blue). Likewise, neuroinflammatory processes in themselves may explain cognitive side effects of ECT (red). Finally, limbic volume increases may also contribute to increases in limbic-prefrontal connectivity.

## 5.5. Limitations

First, given the small number of patients included, the results of our study should be considered preliminary. Secondly, we cannot determine what effect, if any, the concurrent pharmacological treatment had on our results.

On the other hand, each one of the studies included in the present thesis has a number of specific limitations. First, Study 1 analyses were not corrected

for the number of FC maps assessed. Secondly, Study 2 results should not necessarily be generalized to patient samples undergoing different ECT protocols (for example, RUL ECT). Third, in Study 3 there is a perfect collinear association between ECT montage and scanner type. Finally, other ECT parameters in addition to montage differed between study groups.

## **6. Conclusions**

1. Electroconvulsive therapy is an effective alternative treatment for patients with TRD.
  - 1.1. Bilateral ECT is more effective than RUL ECT for patients with TRD.
2. An incipient reduction of intralimbic connectivity allows the PFC to regain control of limbic system in the following sessions, which may then bring about clinical recovery after ECT.
  - 2.1. Intralimbic connectivity changes constitute an early biomarker of ECT treatment response in patients with TRD.
3. Regional GM volume increases in limbic structures lead to clinical recovery after ECT.
  - 3.1. Intralimbic connectivity decreases seem to direct a structural reorganization of the limbic system.
  - 3.2. Hippocampal Glx concentration increases observed in patients with TRD after ECT contribute to the structural reorganization of the limbic system.

3.3. The structural reorganization of the limbic system may be explained through both neuroplasticity and neuroinflammation.

3.3.1. Neuroplasticity and neuroinflammatory repair mechanisms may account for the clinical effectiveness induced by ECT.

4. The nature of the ECT-induced changes in patients with TRD appears to be similar across different brain regions, although the magnitude of the effects may decrease as the distance from the energy source rises.
5. A greater dispersion of the neuronal response after the electrical stimulation seems to lead to greater clinical effects.

## **7. Implications for future research**

First, replication with a larger sample and including patients with depression treated with conventional pharmacological approaches or other neuromodulatory therapies is warranted. A possible next step would be to evaluate the involvement of neuroinflammatory and/or neuroplastic responses in the mechanism of ECT action in patients with TRD by means of a neuroimaging-proteomics study. In addition, a complementary clinical and neuropsychological evaluation would help to determine the specific association of each one of these measures with the clinical response and/or cognitive side effects observed after ECT in patients with TRD. Secondly, the evaluation of the neurobiological impact of ECT by other neuroimaging techniques, such as MR perfusion imaging and task-based functional MRI, would provide a better understanding of the mechanism of ECT action. Finally, an electric field distribution analysis assessing ECT parameters would inform on the impact of each one of these parameters on ECT neurobiological correlates.







# Lista de referencias

- Abbott, C.C., Gallegos, P., Rediske, N., Lemke, N.T., y Quinn, D.K. (2014b). A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(1), 33-46.
- Abbott, C.C., Jones, T., Lemke, N.T., Gallegos, P., McClintock, S.M., Mayer, A.R., ... Calhoun, V.D. (2014a). Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Translational psychiatry*, 4, e483.
- Abbott, C.C., Lemke, N.T., Gopal, S., Thoma, R.J., Bustillo, J., Calhoun, V.D., y Turner, J.A. (2013). Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state FMRI investigation. *Frontiers in psychiatry*, 4, 10.
- Abrams, R. (2002). *Electroconvulsive therapy, 4th Edition*. New York: Oxford University Press.
- Alexander-Bloch, A., Giedd, J.N., y Bulmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(5), 322-336.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition: DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: APA.
- American Psychiatric Association (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd Edition*. Washington, D.C.: APA.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. Washington, D.C.: APA.
- Andrade, C., y Bolwig, T.G. (2014). Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *Journal of ECT*, 30(2), 160-164.



- Argyelan, M., Lencz, T., Kaliora, S., Sarpal, D.K., Weissman, N., Kingsley, P.B., ... Petrides, G. (2016). Subgenual cingulate cortical activity predicts the efficacy of electroconvulsive therapy. *Translational psychiatry*, 6, e789.
- Ashburner, J., Ridgway, G.R. (2012). Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 197.
- Banasr, M., Chowdhury, G.M., Terwilliger, R., Newton, S.S., Duman, R.S., Behar, K.L., y Sanacora, G. (2010). Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Molecular psychiatry*, 15(5), 501-511.
- Beall, E.B., Malone, D.A., Dale, R.M., Muzina, D.J., Koenig, K.A., Bhattacharrya, P.K., ... Lowe, M.J. (2012). Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *Journal of ECT*, 28(4), 234-241.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford.
- Bolwig, T.G., Hertz, M.M., Paulson, O.B., Spotoft, H., y Rafaelsen, O.J. (1977). The permeability of the blood-brain barrier during electrically induced seizures in man. *European journal of clinical investigation*, 7(2), 87-93.
- Borod, J.C., Cicero, B.A., Obler, L.K., Welkowitz, J., Erhan, H.M., Santschi, C., ... Whalen, J.R. (1998). Right hemisphere emotional perception: evidence across multiple channels. *Neuropsychology*, 12(3), 446-458.
- Botteron, K.N., Raichle, M.E., Drevets, W.C., Heath, A.C., y Todd, R.D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological psychiatry*, 51(4), 342-344.
- Bouckaert, F., De Winter, F.L., Emsell, L., Dols, A., Rhebergen, D., Wampers, M., ... Vandenbulcke, M. (2016b). Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 41(2), 105-114.
- Bouckaert, F., Dols, A., Emsell, L., De Winter, F.L., Vansteelandt, K., Claes, L., ... Vandenbulcke, M. (2016a). Relationship between hippocampal volume, serum

- BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2741-2748.
- Bouckaert, F., Sienaert, P., Obbels, J., Dols, A., Vandenbulcke, M., Stek, M., y Bolwig, T. (2014). ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *Journal of ECT*, 30(2), 143-151.
- Bressler, S.L. (1995). Large-scale cortical networks and cognition. *Brain research reviews*, 20(3), 288-304.
- Butz, M., Wörgötter, F., y van Ooyen, A. (2009). Activity-dependent structural plasticity. *Brain research reviews*, 60(2), 287-305.
- Byrne, B.M. (2010). *Structural equation modeling with AMOS, 2nd Edition*. New York: Routledge Taylor & Francis Group.
- Cao, X., Liu, Z., Xu, C., Li, J., Gao, Q., Sun, N., ... Zhang, K. (2012). Disrupted resting-state functional connectivity of the hippocampus in medication-naïve patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 141(2-3), 194-203.
- Carballedo, A., Scheuerecker, J., Meisenzahl, E., Schoepf, V., Bokde, A., Möller, H.J., ... Frodl, T. (2011). Functional connectivity of emotional processing in depression. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 272-279.
- Castrén, E., y Hen, R. (2013). Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends in neurosciences*, 36(5), 259-267.
- Chamberlin, E., y Tsai, G.E. (1998). A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harvard review of psychiatry*, 5(6), 307-317.
- Chen, F., Madsen, T.M., Wegener, G., y Nyengaard, J.R. (2009). Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *European neuropsychopharmacology*, 19(5), 329-338.
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Geddes, J.R., Higgins, J.P., Churchill, R., ... Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746-758.

- Connolly, C.G., Wu, J., Ho, T.C., Hoeft, F., Wolkowitz, O., Eisendrath, S., ... Yang, T.T. (2013). Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biological psychiatry*, 74(12), 898-907.
- Coryell, W., Nopoulos, P., Drevets, W., Wilson, T., y Andreasen, N.C. (2005). Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *American journal of psychiatry*, 162(9), 1706-1712.
- Costa, V., Lugert, S., y Jagasia, R. (2015). Role of adult hippocampal neurogenesis in cognition in physiology and disease: pharmacological targets and biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology*, 228, 99-155.
- Cuijpers, P., y Smit, F. (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *Journal of affective disorders*, 72(3), 227-236.
- Daly, E.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Gaynes, B.N., Warden, D., ... Rush, A.J. (2010). Health-related quality of life in depression: a STAR\*D report. *Annals of clinical psychiatry*, 22(1), 43-55.
- Danielsen, E.R., y Ross, B. (1999). *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. New York: Marcel Dekker.
- Davey, C.G., Whittle, S., Harrison, B.J., Simmons, J.G., Byrne, M.L., Schwartz, O.S., y Allen, N.B. (2015). Functional brain-imaging correlates of negative affectivity and the onset of first-episode depression. *Psychological medicine*, 45(5), 1001-1009.
- De Kwaasteniet, B., Ruhe, E., Caan, M., Rive, M., Olabarriaga, S., Groefsema, M., ... Denys, D. (2013). Relation between structural and functional connectivity in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 74(1), 40-47.
- DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Young, P.R., Salomon, R.M., ... Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs. medication in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of general psychiatry*, 62(4), 409-416.
- DeRubeis, R.J., Siegle, G.J., y Hollon, S.D. (2008). Cognitive therapy vs. medications for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(10), 788-796.

- Drevets, W.C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in brain research*, 126, 413-431.
- Drevets, W.C., Price, J.L., y Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*, 213(1-2), 93-118.
- Driessen, E., y Hollon, S.D. (2010). Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *The psychiatric clinics of North America*, 33(3), 537-555.
- Dukart, J., Regen, F., Kherif, F., Colla, M., Bajbouj, M., Heuser, I., ... Draganski, B. (2014). Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 111(3), 1156-1161.
- Dusi, N., Barlati, S., Vita, A., y Brambilla, P. (2015). Brain structural effects of antidepressant treatment in major depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 458-465.
- Eisch, A.J., y Petrik, D. (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science*, 338(6103), 72-75.
- Ende, G., Braus, D.F., Walter, S., Weber-Fahr, W., y Henn, F.A. (2000). The hippocampus in patients with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 937-943.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., y Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.
- Evans, A.C. (2013). Networks of anatomical covariance. *Neuroimage*, 80, 489-504.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., y Williams, J.B.W. (1997). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., y Williams, J.B.W. (2007). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders – non-patient edition (SCID-I/NP)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Food and Drug Administration. (2011). *Meeting to Discuss the Classification of Electroconvulsive Therapy Devices (ECT)*. Recuperado de <http://emord.com/blawg/wp-content/uploads/2016/08/ECT-Petition-Exhibits-Part-1.pdf>
- González, A.G., Cortínez, L.I., De la Cuadra, J.C., Carrasco, E., Rioseco, A., y Léniz, P. (2007). Anestesia en terapia electroconvulsiva. Experiencia clínica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 54(7), 414-420.
- Gujar, S.K., Maheshwari, S., Björkman-Burtscher, I., y Sundgren, P.C. (2005). Magnetic resonance spectroscopy. *Journal of neuro-ophthalmology*, 25(3), 217-226.
- Hamilton, J.P., Etkin, A., Furman, D.J., Lemus, M.G., Johnson, R.F., y Gotlib, I.H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American journal of psychiatry*, 169(7), 693-703.
- Hamilton, J.P., Siemer, M., y Gotlib, I.H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular psychiatry*, 13(11), 993-1000.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 23, 56-62.
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W.A., y Beekman, A.T. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(3), 184-191.
- Heimann, H. (1974). Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie*, 7(3), 139-144.

- Hellsten, J., West, M.J., Arvidsson, A., Ekstrand, J., Jansson, L., Wennström, M., y Tingström, A. (2005). Electroconvulsive seizures induce angiogenesis in adult rat hippocampus. *Biological psychiatry*, 58(11), 871-878.
- Hollon, S.D., Thase, M.E., y Markowitz, J.C. (2002). Treatment and prevention of depression. *Psychological science in the public interest*, 3(2), 39-77.
- Hornak, J.P. (2017). *The basics of MRI*. Recuperado de <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>
- Huettel, S.A., Song, A.W., y McCarthy, G. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging, 2nd edition*. Massachusetts: Sinauer Associates.
- Husain, M.M., Rush, A.J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., ... Kellner, C.H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *Journal of clinical psychiatry*, 65(4), 485-491.
- Jansson, L., Wennstrom, M., Johanson, A., y Tingstrom, A. (2009). Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(7), 1119-1128.
- Jorgensen, A., Magnusson, P., Hanson, L.G., Kirkegaard, T., Benveniste, H., Lee, H., ... Jorgensen, M.G. (2016). Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(2), 154-164.
- Jorgensen, O.S., y Bolwig, T.G. (1979). Synaptic proteins after electroconvulsive stimulation. *Science*, 205(4407), 705-707.
- Joshi, S.H., Espinoza, R.T., Pirnia, T., Shi, J., Wang, Y., Ayers, B., ... Narr, K.L. (2016). Structural plasticity of the hippocampus and amygdale induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biological psychiatry*, 79(4), 282-292.
- Keller, M.B., Lavori, P.W., Lewis, C.E., y Klerman, G.L. (1983). Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA*, 250(24), 3299-3304.

- Kellner, C.H., Farber, K.G., Chen, X.R., Mehrotra, A., y Zipursky, G.D.N. (2017). A systematic review of left unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(2), 166-176.
- Killgore, W.D., y Yurgelun-Todd, D.A. (2007). The right-hemisphere and valence hypothesis: could both be right (and sometimes left)? *Social cognitive and affective neuroscience*, 2(3), 240-245.
- Koenig, A.M., y Thase, M.E. (2009). First-line pharmacotherapies for depression – what is the best choice? *Polish archives of internal medicine*, 119(7-8), 478-486.
- Kolb, B., Gorny, G., Söderpalm, A.H., y Robinson, T.E. (2003). Environmental complexity has different effects on the structure of neurons in the prefrontal cortex versus the parietal cortex or nucleus accumbens. *Synapse*, 48(3), 149-153.
- Lee, W.H., Deng, Z.D., Kim, T.S., Laine, A.F., Lisanby, A.F., y Peterchev, A.V. (2012). Regional electric field induced by electroconvulsive therapy in a realistic finite element head model: influence of white matter anisotropic conductivity. *Neuroimage*, 59(3), 2110-2123.
- Leiknes, K.A., Jarosh-von Schweder, L., y Høie, B. (2012). Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain and behavior*, 2(3), 283-344.
- Lim, G.Y., Tam, W.W., Lu, Y., Ho, C.S., Zhang, M.W., y Ho, R.C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 countries between 1994 and 2014. *Scientific reports*, 8(1), 2861.
- Lisanby, S.H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *New England journal of medicine*, 357(19), 1939-1945.
- Liu, Y., Du, L., Li, Y., Liu, H., Zhao, W., Liu, D., ... Luo, Q. (2015). Antidepressant effects of electroconvulsive therapy correlate with subgenual anterior cingulate activity and connectivity in depression. *Medicine*, 94(45), e2033.
- Lu, Q., Li, H., Luo, G., Wang, Y., Tang, H., Han, L., y Yao, Z. (2012). Impaired prefrontal-amygdala effective connectivity is responsible for the dysfunction of emotion process in major depressive disorder: a dynamic causal modeling study on MEG. *Neuroscience letters*, 523(2), 125-130.

- Madsen, T.M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T.G., Lindvall, O., y Tingström, A. (2000). Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biological psychiatry*, 47(12), 1043-1049.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 9(3), 471-481.
- Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.
- Medina, J., y García de León, M. (2004). Efectos secundarios de los antidepresivos. *Vigilia-Sueño*, 16(1), 48-57.
- Melchior, M., Ferrie, J.E., Alexanderson, K., Goldberg, M., Kivimaki, M., Singh-Manoux, A., ... Head, J. (2010). Does sickness absence due to psychiatric disorder predict cause-specific mortality? A 16-year follow-up of the GAZEL occupational cohort study. *American journal of epidemiology*, 172(6), 700-707.
- Merkel, A., Schubert, F., Quante, A., Luborzewski, A., Brakemeier, E.L., Grimm, S., ... Bajbouj, M. (2011). Abnormal cingulate and prefrontal cortical neurochemistry in major depression after electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 69(8), 772-779.
- Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., y Pfliederer, B. (2003a). Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 720-725.
- Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., y Pfliederer, B. (2003b). Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychological medicine*, 33(7), 1277-1284.
- Milo, T.J., Kaufman, G.E., Barnes, W.E., Konopka, L.M., Crayton, J.W., Ringelstein, J.G., y Shirazi, P.H. (2001). Changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy for depression. *Journal of ECT*, 17(1), 15-21.



- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Recuperado de [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
- Nakamura, K., Ito, M., Liu, Y., Seki, T., Suzuki, T., y Arai, H. (2013). Effects of single and repeated electroconvulsive stimulation on hippocampal cell proliferation and spontaneous behaviors in the rat. *Brain research*, 1491, 88-97.
- Neufeld, J., Teuchert-Noodt, G., Grafen, K., Winter, Y., y Witte, A.V. (2009). Synapse plasticity in motor, sensory, and limbic-prefrontal cortex areas as measured by degrading axon terminals in an environment model of gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Neural plasticity*, 2009, 281561.
- Newport, D.J., Carpenter, L.L., McDonald, W.M., Potash, J.B., Tohen, M., Nemeroff, C.B., y APA council of research task force on novel biomarkers and treatments. (2015). Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *American journal of psychiatry*, 172(10), 950-966.
- Njau, S., Joshi, S.H., Espinoza, R., Leaver, A.M., Vasavada, M., Marquina, A., ... Narr, K.L. (2017). Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 42(1), 6-16.
- Nordanskog, P., Dahlstrand, U., Larsson, M.R., Larsson, E.M., Knutsson, L., y Johanson, A. (2010). Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Journal of ECT*, 26(1), 62-67.
- Nordanskog, P., Larsson, M.R., Larsson, E.M., y Johanson, A. (2014). Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(4), 303-311.
- O'Reardon, J.P., Cristancho, P., y Peshek, A.D. (2006). Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry*, 3(5), 54-63.
- O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., ... Sackeim, H.A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in

- the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 62(11), 1208-1216.
- Obergriesser, T., Ende, G., Braus, D.F., Henn, F.A. (2003). Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *Journal of clinical psychiatry*, 64(7), 775-780.
- Ochsner, K.N., Ray, R.D., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Chopra, S., Gabrieli, J.D., y Gross, J.J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499.
- Oltedal, L., Narr, K.L., Abbott, C., Anand, A., Argyelan, M., Bartsch, H., ... Dale, A.M. (2018). Volume of the human hippocampus and clinical response following electroconvulsive therapy. *Biological psychiatry*, S0006-3223(18), 31534-31538.
- Osby, U., Brandt, L., Correia, N., Ekblom, A., y Sparén, P. (2001). Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*, 58(9), 844-850.
- Ota, M., Noda, T., Sato, N., Okazaki, M., Ishikawa, M., Hattori, K., ... Kunugi, H. (2015). Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 186, 186-191.
- Ottosson, J.O. (1960). Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy: Introduction. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 35(145), 5-6.
- Papakostas, G.I., y Fava, M. (2008). Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(4), 439-451.
- Pérez, E., Medrano, L.A., y Sánchez-Rosas, J. (2013). El path analysis: conceptos básicos y ejemplos de aplicación. *Revista argentina de ciencias del comportamiento*, 5(1), 52-66.
- Perez-Caballero, L., Pérez-Egea, R., Romero-Grimaldi, C., Puigdemont, D., Molet, J., Caso, J.R., ... Berrocoso, E. (2014). Early responses to deep brain stimulation in

- depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Molecular psychiatry*, 19(5), 607-614.
- Perrin, J.S., Merz, S., Bennett, D.M., Currie, J., Steele, D.J., Reid, I.C., y Schwarzbauer, C. (2012). Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 109(14), 5464-5468.
- Peterchev, A.V., Rosa, M.A., Deng, Z.D., Prudic, J., y Lisanby, S.H. (2010). Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage. *Journal of ECT*, 26(3), 159-174.
- Petrides, G., y Fink, M. (1996). The "half-age" stimulation strategy for ECT dosing. *Convulsive therapy*, 12(3), 138-146.
- Petrik, D., Jiang, Y., Birnbaum, S.G., Powell, C.M., Kim, M.S., Hsieh, J., y Eisch, A.J. (2012). Functional and mechanistic exploration of an adult neurogenesis-promoting small molecule. *Federation of American societies for experimental biology journal*, 26(8), 3148-3162.
- Pfleiderer, B., Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Hohmann, U., Wolgast, M., ... Heindel, W. (2003). Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry research*, 122(3), 185-192.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., y Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54(5), 515-528.
- Price, J.L., y Drevets, W.C. (2010). Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192-216.
- Qiu, H., Li, X., Zhao, W., Du, L., Huang, P., Fu, Y., ... Luo, Q. (2016). Electroconvulsive therapy-induced brain structural and functional changes in major depressive disorders: a longitudinal study. *Medical Science Monitor*, 22, 4577-4586.
- Rao, N.P., Venkatasubramanian, G., y Gangadhar, B.N. (2011). Proton magnetic resonance spectroscopy in depression. *Indian journal of psychiatry*, 53(4), 307-311.

- Redlich, R., Bürger, C., Dohm, K., Grotegerd, D., Opel, N., Zaremba, D., ... Dannlowski, U. (2017). Effects of electroconvulsive therapy on amygdale function in major depression – a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Psychological medicine*, 47(12), 2166-2176.
- Roy, A.K., Shehzad, Z., Marguiles, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Gotimer, K., ... Milham, M.P. (2009). Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage*, 45(2), 614-626.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *American journal of psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B., Klein, D.N., ... Keller, M.B. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 573-583.
- Sackeim, H.A. (1989). The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. En S. Fisher, y R.P. Greenberg. (Eds.), *The Limits of Biological Treatments for Psychological Distress: Comparisons with Psychotherapy and Placebo* (pp. 275-308). New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Nobler, M.S., Lisanby, S.H., Peyser, S., ... Clark, J. (2000). A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of general psychiatry*, 57(5), 425-434.
- Saiz-Ruiz, J., y Montes-Rodríguez, J.M. (2005). Tratamiento farmacológico de la depresión. *Revista clínica española*, 205(5), 233-240.
- Sartorius, A., Demirakca, T., Böhringer, A., Clemm von Hohenberg, C., Aksay, S.S., Bumb, J.M., ... Ende, G. (2016). Electroconvulsive therapy increases temporal gray matter volume and cortical thickness. *European Neuropsychopharmacology*, 26(3), 506-517.

- Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G., Sämann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., ... Hibar, D.P. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular psychiatry*, 21(6), 806-812.
- Scott, B.W., Wojtowicz, J.M., y Burnham, W.M. (2000). Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Experimental neurology*, 165(2), 231-236.
- Seminowicz, D.A., Mayberg, H.S., McIntosh, A.R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., y Rafi-Tari, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22(1), 409-418.
- Semkovska, M., Keane, D., Babalola, O., y McLoughlin, D.M. (2011). Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: effects of electrode placement, stimulus dosage and time. *Journal of psychiatric research*, 45(6), 770-780.
- Semkovska, M., Landau, S., Dunne, R., Kolshus, E., Kavanagh, A., Jelovac, A., ... McLoughlin, D.M. (2016). Bitemporal versus high-dose unilateral twice-weekly electroconvulsive therapy for depression (EFFECT-Dep): A pragmatic, randomized, non-inferiority trial. *American journal of psychiatry*, 173(4), 408-417.
- Semkovska, M., y McLoughlin, D.M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry*, 68(6), 568-577.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The journal of clinical psychiatry*, 20, 22-33.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., y Mintun, M.A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological psychiatry*, 50(9), 651-658.

- Swartz, C.M., y Larson, G. (1986). Generalization of the effects of unilateral and bilateral ECT. *American journal of psychiatry*, 143(8), 1040-1041.
- Swartz, C.M., y Nelson, A.I. (2005). Rational Electroconvulsive Therapy Electrode Placement. *Psychiatry*, 2(7), 37-43.
- Tendolkar, I., van Beek, M., van Oostrom, I., Mulder, M., Janzing, J., Voshaar, R.O., y van Eijndhoven, P. (2013). Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Research*, 214(3), 197-203.
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360), 799-808.
- Victor, T.A., Furey, M.L., Fromm, S.J., Ohman, A., y Drevets, W.C. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 67(11), 1128-1138.
- Wang, J., Gallagher, D., DeVito, L.M., Cancino, G.I., Tsui, D., He, L., ... Miller, F.D. (2012). Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell stem cell*, 11(1), 23-25.
- Wang, J., Wei, Q., Bai, T., Zhou, X., Sun, H., Becker, B., ... Kendrick, K. (2017). Electroconvulsive therapy selectively enhanced feedforward connectivity from fusiform face area to amygdala in major depressive disorder. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(12), 1983-1992.
- Weber, T., Baier, V., Lentz, K., Herrmann, E., Krumm, B., Sartorius, A., ... Bartsch, D. (2013). Genetic fate mapping of type-1 stem cell-dependent increase in newborn hippocampal neurons after electroconvulsive seizures. *Hippocampus*, 23(12), 1321-1330.
- Wennström, M., Hellsten, J., Ekdahl, C.T., y Tingström, A. (2003). Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat hippocampus. *Biological psychiatry*, 54(10), 1015-1024.

World Health Organization. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. Recuperado de [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Recuperado de <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>







## CURRICULUM VITAE

**Marta Cano Català**

**Psicóloga**

**Investigadora en Neurociencias Clínicas y Experimentales**

Hospital Universitario de Bellvitge – Departamento de Psiquiatría

Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge – IDIBELL

Feixa Llarga s/n, 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

+34 679 126 402

*martacanocatala@gmail.com*

**17 de abril de 1990**

### **EDUCACIÓN**

2013-2018

**Doctorado en Neurociencias Clínicas y Experimentales**

Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Proyecto de investigación: “Correlatos neurobiológicos de la Terapia Electroconvulsiva en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor: estudio de neuroimagen multimodal”

*Directores de tesis: Carles Soriano y José Manuel Menchón*

2012-2013

**Máster en Neurociencias**

Facultad de Biociencias. Universidad Autónoma de Barcelona.

Proyecto de final de máster: “Structural covariance of the neostriatum and the amygdala with regional gray matter volumes in Obsessive-Compulsive Disorder”

*Directores de tesina: Carles Soriano y Narcís Cardoner*

2008-2012

**Licenciatura en Psicología**

Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona.

## POSICIONES PROFESIONALES PREVIAS

2011-2012	<b>Coterapeuta Psicología Clínica</b> Fundación Althaia - Centro de Salud Mental de Althaia Red Asistencial Universitaria de Manresa. <i>Barcelona, España.</i>
2010	<b>Colaboradora Proyecto Shere Rom</b> Instituto de Educación Secundaria Barri Besós. <i>Barcelona, España.</i>

## EXPERIENCIA DOCENTE

2017-2018	<b>Profesora Colaboradora</b> Psicología Médica. Grado en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. <i>Barcelona, España.</i>
2015-2018	<b>Profesora Colaboradora</b> Psicología. Grado en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. <i>Barcelona, España.</i>
Julio 2013	Participación en el Panel de Expertos Recién Licenciados en Psicología para analizar y valorar el diseño del Máster General Sanitario de la Universidad Autónoma de Barcelona. <i>Barcelona, España.</i>

## ESTANCIAS DE INVESTIGACIÓN

2017-2018	Laboratory for Neuropsychiatry & Neuromodulation. Martinos Center for Biomedical Imaging. Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. <i>Boston, Massachusetts, Estados Unidos.</i> <u>Desde diciembre del 2017 a mayo de 2018.</u> <i>Supervisor de la estancia: Joan Camprodon</i>
2017	Laboratory for Neuropsychiatry & Neuromodulation. Martinos Center for Biomedical Imaging. Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. <i>Boston, Massachusetts, Estados Unidos.</i> <u>Desde abril a julio del 2017.</u> <i>Supervisor de la estancia: Joan Camprodon</i>

## BECAS

2017	Premio de movilidad. Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. <i>Boston, Massachusetts, Estados Unidos</i> . Concedida por Partners Healthcare.
2017	Ayudas para estancias de investigación en el extranjero para fomentar la mención de doctor internacional. Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. <i>Boston, Massachusetts, Estados Unidos</i> . Concedida por la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.
2014	Ayudas para la Formación de Profesorado Universitario (FPU13/02141). Concedida por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. <u>Desde septiembre del 2014 a septiembre del 2018.</u>

## AFILIACIONES PROFESIONALES

Desde 2017	Miembro del grupo de investigación G-17 del CIBER - Instituto de Salud Mental de Carlos III
2017-2018	Non-Employee PhD Student. Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School. <i>Boston, Massachusetts, Estados Unidos</i> .

## PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS

### 2018

- **Cano, M.**, Lee, E., Cardoner, N., Martínez-Zalacaín, I., Pujol, J., Makris, N., ... Camprodon, J.A. Brain volumetric correlates of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. (Enviado).
- Contreras-Rodríguez, O., **Cano, M.**, Vilar-López, R., Rio-Valle, J.S., Verdejo-Román, J., Navas, J., ... Verdejo-García, A. (2018). Visceral adiposity and insular networks: associations with food craving. *International journal of obesity*. Q1. F.I.: 5.151. (En prensa).
- **Cano, M.**, Alonso, P., Martínez-Zalacaín, I., Subirà, M., Real, E., Segalàs, C., ... Soriano-Mas, C. (2018). Altered functional connectivity of the subthalamus and the bed nucleus of the stria terminalis in obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*, 48(6), 919-928. D1. F.I.: 5.475.

## 2017

- **Cano, M.**, Martínez-Zalacaín, I., Bernabéu-Sanz, Á., Contreras-Rodríguez, O., Hernández-Ribas, R., Via, E., ... Soriano-Mas, C. (2017). Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study. *Translational psychiatry*, 7(2), e1023. Q1. F.I.: 4.691.

## 2016

- **Cano, M.**, Cardoner, N., Urretavizcaya, M., Martínez-Zalacaín, I., Goldberg, X., Via, E., ... Menchón, J.M. (2016). Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study. *Brain stimulation*, 9(1), 65-71. D1. F.I.: 6.12.
- Subirà, M., **Cano, M.**, de Wit, S.J., Alonso, P., Cardoner, N., Hoexter, M.Q., ... Soriano-Mas, C. (2016). Structural covariance of neostriatal and limbic regions in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 41(2), 115-123. D1. F.I.: 5.182.
- Steward, T., Picó-Pérez, M., Mata, F., Martínez-Zalacaín, I., **Cano, M.**, Contreras-Rodríguez, O., ... Verdejo-García, A. (2016). Emotion regulation and excess weight: impaired affective processing characterized by dysfunctional insula activation and connectivity. *PLoS one*, 11(3), e0152150. Q1. F.I.: 2.766.

## PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

- Presentación oral: **Cano, M.**, Martínez-Zalacaín, I., Bernabéu-Sanz, Á., Contreras-Rodríguez, O., Hernández-Ribas, R., Via, E., ... Soriano-Mas, C. *Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study*. 72ª Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia. 2018. Barcelona, España.
- Presentación oral: **Cano, M.**, Martínez-Zalacaín, I., Lee, E., Urretavizcaya, M., Camprodon, J., Cardoner, N., ... Soriano-Mas, C. *Correlatos neurovolumétricos de la terapia electroconvulsiva en depresión: asociación con parámetros de tratamiento y variables clínicas*. 6ª Edición del Laboratorio de Ideas del CIBERSAM. 2018. Cádiz, España.
- Póster: **Cano, M.**, Alonso, P., Martínez-Zalacaín, I., Subirà, M., Real, E., Segalàs, C., ... Soriano-Mas, C. *Altered functional connectivity of the subthalamus and the bed nucleus of the stria terminalis in obsessive-compulsive disorder*. 2<sup>nd</sup> International Brain Stimulation Conference. 2017. Barcelona, España.

- Póster: **Cano, M.**, Alonso, P., Martínez-Zalacaín, I., Subirà, M., Real, E., Segalàs, C., ... Soriano-Mas, C. *Altered functional connectivity of the subthalamus and the bed nucleus of the stria terminalis in obsessive-compulsive disorder*. 30<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. 2017. París, Francia.
- Participación: *Standalone meeting of the Network Neuroimaging*. 30<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. 2017. París, Francia.
- Póster: **Cano, M.**, Cardoner, N., Martínez-Zalacaín, I., Hallock, H., Pujol, J., Urretavizcaya, M., ... Soriano-Mas, C. *Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression*. 68<sup>a</sup> Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia. 2016. Barcelona, España. \*Seleccionado como mejor póster.
- Póster: **Cano, M.**, Martínez-Zalacaín, I., Goldberg, X., Via, E., Contreras-Rodríguez, O., Hernández-Ribas, R., ... Cardoner, N. *Modulation of limbic-prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in depression: a structural equation modeling approach*. 27<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. 2014. Berlín, Alemania.
- Póster: Subirà, M., van den Heuvel, O.A., **Cano, M.**, de Wit, S., Hoexter, M.Q., Nakamae, T., ... Soriano-Mas, C. *Structural covariance of striatal and limbic regions in obsessive-compulsive disorder*. 26<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. 2013. Barcelona, España.

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

2018	SLT006/17/249: <i>“Caracterització mitjançant neuroimatge de predictors i mecanismes de resposta a la teràpia cognitiu-conductual en el trastorn obsessivocompulsiu”</i> . Generalitat de Catalunya. Colaboradora.
2016	PI16/00889: <i>“El modelo de incertidumbre-anticipación: uso de la neuroimagen funcional para predecir la trayectoria de los síntomas de ansiedad y caracterizar las alteraciones cerebrales relacionadas”</i> . Instituto de Salud de Carlos III. Colaboradora.
2014	PIE14/0003: <i>“Epigenetic and environmental factors bracing cognitive impairment and late-onset depression in elderly and early stages of Alzheimer disease”</i> . Instituto de Salud de Carlos III. Colaboradora.

## FORMACIÓ CIENTÍFICA

2018	<i>"Primer Seminario de la Red ACLIMAGEN". Centro de Tecnología Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.</i>
2017	<i>"Formació teòricopràctica sobre el tractament del trastorn obsessivocompulsiu mitjançant l'estimulació cerebral profunda". Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona, España.</i>
2014	<i>"An introduction to Consumer Neuroscience &amp; Neuromarketing". Copenhagen Business School. Frederiksberg, Dinamarca.</i>
2014	<i>"Understanding the Brain: The Neurobiology of Everyday Life". The University of Chicago. Chicago, Illinois, Estados Unidos. *Statement of Accomplishment with distinction</i>
2014	<i>"Statistical Analysis of fMRI Data Course". Johns Hopkins University. Baltimore, Maryland, Estados Unidos.</i>

## IDIOMAS

Español	<i>Lengua materna</i>
Catalán	<i>Lengua materna</i>
Inglés	<i>Certificado de nivel avanzado (B2) por la Escuela Oficial de Idiomas (2016)</i>

***Hospitalet de Llobregat, septiembre 2018***





