



Estudi mitjançant ressonància magnètica de les bases neurals del trastorn depressiu major: aspectes clínics, evolutius i de resposta al tractament

Rosa Hernández Ribas



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

Tesi Doctoral

**Estudi mitjançant ressonància magnètica de les
bases neurals del trastorn depressiu major:
aspectes clínics, evolutius i de resposta al
tractament**



Rosa Hernández Ribas

Barcelona, 2012

Estudi mitjançant ressonància magnètica de les bases neurals del trastorn depressiu major: aspectes clínics, evolutius i de resposta al tractament.

DOCTORAND: Rosa Hernández Ribas

Alumne del programa de doctorat RD 778/1998: NEUROCIÈNCIES. Bienni 2002-2004

DIRECTORS:

Julio Vallejo Ruiloba

Narcís Cardoner Álvarez

Carles Soriano Mas

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ: NEUROCIÈNCIES CLÍNiques I EXPERIMENTALS

GRUP D'INVESTIGACIÓ: PSIQUIATRIA I SALUT MENTAL

A en Berto i en Miguel

AGRAÏMENTS

GRÀCIES

A tots per haver fet possible aquesta experiència, aquest camí, aquest aprenentatge, que ara arriba, no al final, sinó a una cruïlla, a un punt d'inflexió.

Com canta Lluís Llach: *“ I caminem per poder ser i volem ser per caminar ”*

Als pacients, sense els quals aquesta tesi hagués estat impossible.

Als meus directors de tesi,

Al professor Vallejo per haver començat un camí que m'enorgulleixo de seguir.

Al Narcís i al Carles, al Carles i al Narcís, per ser, per estar i per “perdre” el temps en ensenyar. Per la supervisió, la inquietud, l'obsessivitat i la no-obsessivitat, els consells, les bromes, els cafès, els àpats, els avions, els congressos ... per l'afecte i els records. En definitiva per tantes coses que digui el que digui no diré suficient.

A tots els companys “neuroimaginòlegs” de l'Hospital del Mar per haver estat fonamentals en aquesta tesi, per la col·laboració, la paciència, les hores passades i sobretot, per permetre'm mirar més enllà.

A tots els companys de l'Hospital Universitari de Bellvitge, grans i petits, adjunts, residents, becaris, infermers, neuroimaginòlegs recents i psicòlegs, pel que he rebut i pel que m'han permès donar.

Al professor Menchón per l'orientació i la confiança i per les llargues xerrades multitemàtiques.

Al Mikel per la soberania de la clínica.

A l'Èrika, la Laura i la Marina per ser, per omplir, per compartir i sobretot, per caminar.

A la meva família, per ser l'arrel d'on tot sorgeix. Als meus avis per l'exemple de fortalesa i pels riscos assumits. Als meus pares per la importància de l'esforç i el treball. Als meus germans per la curiositat, el suport i la presència constant. A la Marta i la Susanna per fer les coses fàcils. Als meus cinc monstres (i als que vindran) per la il·lusió i el vincle.

Als meus amics pels bons i pels mals moments, pels llibres, els concerts, els cinemes, els teatres, els sopars, les festes, les excursions, els viatges, les pernoctacions múltiples i per la comprensió, el recolzament i l'interés.

A la Txoli, l'Edu i la Judit, perquè a vegades a la família se la pot escollir.

ÍNDEXS

ÍNDEX GENERAL

	Pàgines
AGRAÏMENTS	5
1. INTRODUCCIÓ	15
1.1. NEUROIMATGE I PSIQUIATRIA: FENOTIPS DE NEUROIMATGE EN DEPRESSIÓ	20
1.1.1. Lesions de substància blanca	22
1.1.2. Disminució de volum de l'hipocamp	25
1.1.3. Alteracions de l'estructura i la funció de l'escorça cingulada	28
1.1.4. Canvis en l'estructura i la funció de l'amigdala	31
1.1.5. Alteracions en l'estructura i la funció de l'ínsula	33
1.1.6. Alteracions en el sistema estriat i el circuit de recompensa	35
1.1.7. Escorça prefrontal dorso-lateral i funció cognitiva	36
1.1.8. Escorça orbito-frontal i disrupció de la connectivitat fronto-límbica	38
1.2. ALTRES REGIONS RELACIONADES AMB EL TRASTORN DEPRESSIU MAJOR	40
1.2.1. Tronc de l'encèfal	41
1.2.2. Cerebel	42
1.2.3. Lòbul temporal	43
1.2.4. Tàlem	44
1.3. NEUROIMATGE I DEPRESSIÓ: TRASLACIÓ DELS FENOTIPS DE NEUROIMATGE A	
ASPECTES CLÍNICS, EVOLUTIUS I DE RESPOSTA A TRACTAMENT	45

1.3.1. Aspectes clínics	45
1.3.2. Aspectes evolutius	47
1.3.3. Aspectes de resposta al tractament	48
2. HIPÒTESIS DE TREBALL	51
3. OBJECTIUS I RESULTATS	55
3.1. OBJECTIU PRINCIPAL	57
3.2. ESTUDI 1: OBJECTIUS I RESULTATS	59
3.2.1. Objectius	59
3.2.2. Resultats	59
3.2.2. Publicació	60
3.3. ESTUDI 2: OBJECTIUS I RESULTATS	71
3.3.1. Objectius	71
3.3.2. Resultats	71
3.2.2. Publicació	72
3.4. ESTUDI 3: OBJECTIUS I RESULTATS	85
3.4.1. Objectius	85
3.4.2. Resultats	85
3.4.2. Publicació	86
4. DISCUSSIÓ	121

4.1. ESTUDI 1: Estudi de les alteracions neuroestructurals subjacents a la depressió quan apareix en el decurs d'un trastorn obsessiu-compulsiu	123
4.2. ESTUDI 2: Estudi transversal i longitudinal de les alteracions neuroestructurals subjacents a la depressió malenconiosa	125
4.3.1. Estudi transversal	126
4.3.2. Estudi longitudinal	130
4.3. ESTUDI 3: Correlats neurofuncionals de la resposta a un tractament amb estimulació magnètica transcranial repetitiva	131
4.4. LIMITACIONS	135
4.5. VALORACIÓ GLOBAL	138
 5. CONCLUSIONS	 139
 6. BIBLIOGRAFIA	 145

ÍNDIX DE QUADRES, FIGURES I ESQUEMES

QUADRE 1	18
QUADRE 2	19
QUADRE 3	49
FIGURA 1	18

FIGURA 2	19
FIGURA 3	19
FIGURA 4	49
ESQUEMA 1	21
ESQUEMA 2	41

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

Els intents de mesurar canvis en l'estructura cerebral i correlacionar-los amb aspectes de la conducta no és una idea científica nova. De fet, a finals del segle XIX i inicis del segle XX, ja es va intentar definir els correlats neuroanatòmics de les funcions cerebrals normals i de les diferents patologies caracteritzades per alteracions de la conducta. En aquest període els treballs neuropatològics *post mortem* constituïen l'única forma de realitzar aquest tipus d'estudis. Els resultats dels treballs realitzats en la majoria de les patologies neuropsiquiàtriques van ser contradictoris i desesperançadors, fet que es pot relacionar amb els instruments utilitzats i amb les expectatives de detectar grans canvis, quan en realitat les alteracions eren probablement subtils i discretes. Aquest estat de la qüestió va fer que l'interès en relació a la neuropatologia dels trastorns psiquiàtrics anés decreixent progressivament fins a constituir un terreny desatès pels patòlegs durant molts anys (1). En les últimes dècades s'han acumulat un important nombre d'evidències que progressivament han permès superar aquesta concepció. La utilització de les tècniques d'imatge estructural com la tomografia computaritzada (TC) o la imatge per ressonància magnètica (RM) i les diferents tècniques de neuroimatge funcional: la ressonància magnètica funcional (RMf), la tomografia computeritzada per emissió de fotó únic (SPECT, de les seves sigles en anglès) o la tomografia per emissió de positrons (PET, de les seves sigles en anglès) ens permeten estudiar canvis subtils en l'estructura i en la funció cerebral que poden estar associats a les malalties psiquiàtriques. Aquestes tècniques faciliten l'estudi *in vivo* de grups amplis de pacients i permeten superar les limitacions metodològiques que suposaven els estudis neuropatològics *post mortem*. Els nous avenços tècnics són capaços de delimitar amb gran resolució

estructures cerebrals concretes i estudiar canvis en el seu volum, morfologia, funció o connectivitat. En els QUADRES 1 i 2 s'exposa una breu descripció de les bases físiques de la RM, la tècnica utilitzada a la nostra investigació.

QUADRE 1: Bases físiques de la ressonància magnètica

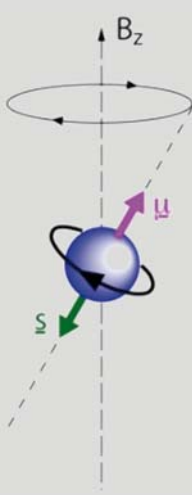


FIGURA 1: Precessió en un camp magnètic

La primera RM realitzada a un ésser humà data de 1977 (2) i va suposar un gran avenç respecte a la Tomografia Computeritzada (TC) ja que permetia delimitar amb gran resolució àrees concretes de teixit cerebral. La base de la RM consisteix en que els àtoms tenen un moviment de rotació sobre si mateixos (precessió, veure FIGURA 1) al voltant d'un eix que està orientat espacialment de forma aleatòria. En exposar aquests àtoms a un camp magnètic (típicament d'1.5 o de 3 teslas), els nuclis imparells (nuclis d'hidrogen o protó) s'alineen amb el camp. Si sotmetem aquests àtoms alineats a un pols de radiofreqüència que entri en ressonància amb la freqüència de rotació de l'àtom, l'eix del nucli es desvia del camp en 90° o 180° respecte l'eix del camp magnètic. Quan finalitza el pols, el nucli s'alineja de nou amb el camp i en aquesta relaxació emet la seva pròpia senyal de radiofreqüència que és recollida per una antena situada en la proximitat del teixit a estudiar. En funció de la manera com s'ha estimulat els àtoms i de la lectura que es faci de la senyal de radiofreqüència emesa per l'àtom s'obtenen les diferents seqüències de la RM, com les seqüència d'eco d'espín potenciades en T1 o potenciades en T2 o les seqüències d'eco de gradient. L'ordinador analitza i processa aquestes senyals traduint-les a les típiques imatges bidimensionals en escala de grisos de la RM. Aquestes imatges es poden obtenir en els tres eixos de l'espai (axial, coronal i sagital). El processament d'aquestes imatges permet, així mateix, la reconstrucció tridimensional de la regió estudiada (RM tridimensional).

QUADRE 2: Bases físiques de la ressonància magnètica funcional (RMf)

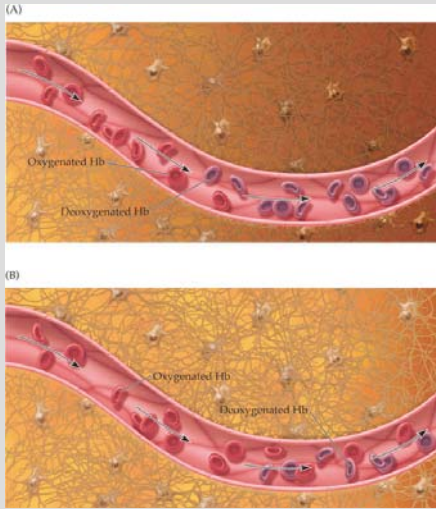


FIGURA 2: Canvis regionals d'oxigenació sanguínea relacionats amb l'activitat neuronal

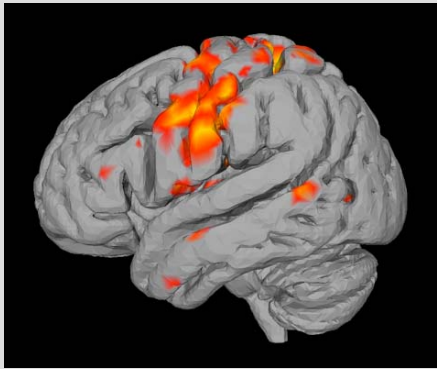


FIGURA 3: Imatge de RMf durant la realització d'una tasca

Fa temps que es coneix que l'activitat neuronal indueix un increment local del flux sanguini contingent a aquesta activitat (efecte BOLD, de les sigles en anglès de Blood Oxygen Level Dependency). Tenint en compte que amb seqüències específiques de RM (com la seqüència EPI, de les sigles en anglès d'Echo-Planar Imaging) es poden mesurar aquests canvis d'oxigenació de la sang relacionats amb l'activitat neuronal, podem fer ús de la RMf per mesurar el nivell regional d'activitat neuronal en viu (veure FIGURA 2). La tècnica permet l'adquisició ultraràpida (típicament en 2 segons) de volums d'imatges de RMf en repòs o mentre el subjecte està realitzant algun tipus d'activitat motora, cognitiva o de processament emocional. Al comparar el nivell regional d'oxigenació sanguínea derivat de les imatges obtingudes quan el subjecte està realitzant algun tipus de tasca amb els nivells derivats de la situació de repòs, podem obtenir mapes de la distribució de l'activitat neuronal contingent a la realització de la tasca estudiada (veure FIGURA 3). Si comparem la RMf amb la resta de tècniques funcionals normalment utilitzades als estudis de neuroimatge (bàsicament PET i SPECT), ens trobem amb l'inconvenient que la RMf és molt sensible al moviment del subjecte durant l'adquisició de les imatges. Tot i que existeixen diverses estratègies per prevenir o corregir aquest moviment, aquest fet dificulta les adquisicions durant llargs períodes de temps o de determinats grups de pacients (amb quadres d'agitació, amb trastorns del moviment, o amb diversos tipus de retard mental, per exemple). En quant als avantatges, cal destacar la seva major resolució espacial i temporal, així com la poca invasivitat de la tècnica, ja que no és necessari l'ús d'isòtops radioactius, que sí s'utilitzen en el SPECT i la PET, fet que permet realitzar exploracions seriadades a un mateix subjecte o a determinades poblacions en les que les tècniques basades en l'ús d'isòtops radioactius estan poc indicades (per exemple, població infantil). La RMf és avui en dia la tècnica d'elecció en estudis de neuroimatge funcional dirigits a obtenir mesures d'activació cerebral durant la realització de tasques o la presentació d'estímuls.

1.1. NEUROIMATGE I PSIQUIATRIA: FENOTIPS DE NEUROIMATGE EN DEPRESSIÓ

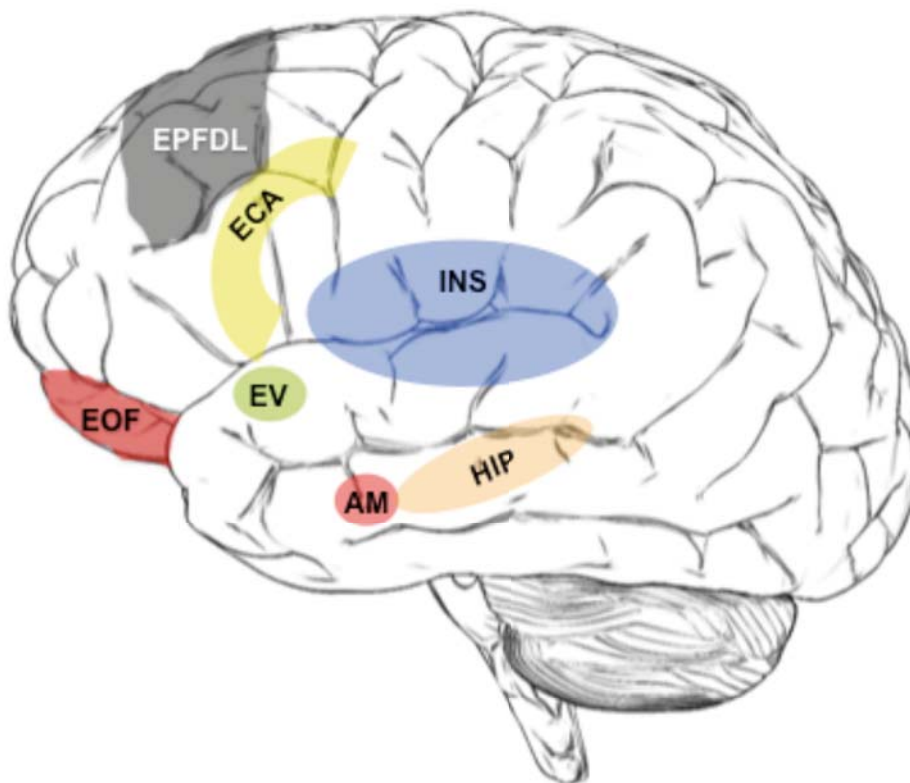
Les troballes derivades de la recerca en el camp de la imatge cerebral en psiquiatria es podrien englobar en el que s'han denominat fenotips de neuroimatge, que es poden definir com aquells canvis estructurals i/o funcionals que s'associarien a característiques específiques del trastorn mental i/o ajudarien a definir a grups concrets de pacients.

En concret, en el terreny del trastorn depressiu hem assistit a un increment progressiu en el nombre d'estudis que utilitzen la neuroimatge. La comprensió d'aquestes troballes i la seva integració amb aspectes clínics, estudis de models animals o altres troballes biològiques estan permetent aprofundir en el coneixement etiopatològic de la malaltia depressiva. És a dir, la integració de les dades derivades dels estudis de neuroimatge estructural i funcional, i les dades emergents del camp de la neuropatologia, permeten millorar el coneixement de la localització anatòmica i la naturalesa dels canvis neurofisiològics, metabòlics, de flux cerebral o de neurotransmissió i progressar en el desenvolupament del model neurobiològic de depressió. No obstant això, la complexitat del trastorn afavoreix que molts dels estudis aportin dades difícils d'integrar o fins i tot contradictòries. La utilització de les noves tècniques d'adquisició i anàlisi en neuroimatge, juntament amb la selecció de mostres més homogènies de pacients, poden permetre superar aquests obstacles.

Si ens centrem en els fenotips de neuroimatge de la depressió (3), aquests englobarien canvis que s'associen a característiques específiques del trastorn, com ara el número de recurrències, o que ajuden a definir a grups concrets de pacients. Entre els fenotips de

neuroimatge en depressió que estan sustentats per un major nombre d'evidències cal destacar les lesions de substància blanca, la disminució del volum de l'hipocamp, les alteracions en l'estructura i funció de l'escorça cingulada, els canvis en l'estructura i funció de l'amígdala, les alteracions en l'estructura i funció de l'ínsula, les alteracions del sistema de recompensa, l'escorça dorso-lateral i la seva relació amb la funció cognitiva i els canvis en l'escorça orbito-frontal i la connectivitat fronto-límbica. En l'ESQUEMA 1 es pot observar un resum d'aquests fenotips de neuroimatge vinculats al trastorn depressiu.

ESQUEMA 1. Principals regions involucrades en els fenotips de neuroimatge en depressió



EOF: Escorça orbito-frontal, EPFDL: Escorça prefrontal dorso-lateral, ECA: Escorça cingulada anterior, INS: Ínsula, EV: Estriat ventral, AM: Amígdala, HIP: Hipocamp.

1.1.1. Lesions de substància blanca

Una de les dades més replicades en estudis de neuroimatge estructural de pacients amb depressió unipolar és la presència d'un major número de lesions hiperintenses en seqüències de RM estructural potenciades en T2 quan se'ls compara amb subjectes sans. (4, 5). Aquesta troballa radiològica és característica de pacients ancians (6-10), sent molt més controvertida la seva relació amb la depressió unipolar de l'adult jove (10-13). L'etiologia d'aquestes alteracions de la substància blanca no està ben establerta i, de fet, aquestes lesions també s'han descrit en la demència de tipus Alzheimer i en altres trastorns psiquiàtrics com el trastorn bipolar (14-16). A més, s'ha estimat que entre el 30 i el 60% dels subjectes sans poden presentar aquestes alteracions, sense que se'n conegui la causa ni se'ls atribueixi rellevància clínica o funcional (12, 17). L'explicació més probable és que es tracti de lesions d'origen vascular, possibilitat que ha portat a plantejar la hipòtesi de la depressió vascular (18, 19), la qual planteja que la depressió podria estar causada per una malaltia vascular cerebral, expressada en forma de lesions hiperintenses de substància blanca, que afectarien a les vies i estructures subcorticals que participen de forma específica en la regulació de l'humor (18). En aquest sentit, és important esmentar que la presència de lesions hiperintenses correlaciona de forma robusta amb l'edat i els factors de risc cardiovascular (hipertensió, diabetis, història d'infart de miocardi i tabaquisme) i que els pacients que han patit un accident vascular cerebral, sobretot en determinades localitzacions, presenten una alta incidència de depressió (20-22). Les lesions hiperintenses presenten una marcada importància clínica com a predictors de mala resposta al tractament i com a marcadors de risc de recaiguda (23). Igualment, han

estat també associades a l'existència de dèficits cognoscitius (19), retard psicomotor (10), i a l'absència d'antecedents familiars de depressió (10, 24, 25).

Les lesions hiperintenses del trastorn depressiu es poden classificar en funció de la seva localització en lesions periventriculars, lesions de la substància blanca profunda i lesions de la substància gris subcortical. El nombre de lesions periventriculars en pacients deprimits és comparable a la de subjectes sans d'edat similar, de manera que es consideren una troballa inespecífica. Al contrari, el nombre de lesions localitzades a la substància gris subcortical i a la substància blanca profunda es troba significativament incrementat (26, 27) en les mostres de pacients depressius. El nombre d'estudis que relacionen la depressió de l'ancià amb lesions hiperintenses en la substància gris subcortical, com els ganglis basals (26, 28-32), i la substància blanca profunda (9, 24, 26, 33-35) és molt ampli, fet que confereix a aquesta troballa una gran consistència. La relació d'aquestes lesions amb la depressió és més sòlida quan s'afecten regions del lòbul frontal (28, 36), especialment l'escorça orbito-frontal (37) i l'escorça prefrontal dorso-lateral (38), o els circuits fronto-subcorticals.

En definitiva, encara que diferents estudis han demostrat que les lesions hiperintenses estan associades a l'edat (10, 39), a factors de risc cardiovascular i a la malaltia cerebrovascular (6), la seva etiologia no està clara ni completament determinada. Una possibilitat és que es pugui relacionar amb un excés de patologia vascular, però aquest fet no s'ha confirmat (40) i de fet, el major del número de lesions hiperintenses observat en pacients depressius es manté fins i tot quan es compara amb grups de controls sans controlant la presència de factors de risc cardiovascular (32, 41). Queda per establir en quina mesura altres patologies somàtiques no

vasculars o altres factors biològics poden contribuir al desenvolupament d'aquestes lesions (42). Els estudis clínics suggereixen que la incidència de depressió augmenta després dels infarts de miocardi, els accidents vasculars cerebrals o en pacients amb hipertensió (18), però a l'inrevés, la depressió també constitueix un factor de risc independent per aquestes malalties (43-45). Aquest últim fet es podria explicar per un efecte neurohormonal directe o bé de forma indirecta per una pitjor adherència terapèutica en relació al tractament mèdic utilitzat pel control dels factors de risc cardiovascular. Una altra possibilitat és que la depressió, independentment dels factors de risc cardiovascular, incrementi el risc de desenvolupar lesions hiperintenses.

Un estudi realitzat mitjançant RM espectroscòpica va assenyalar diferències bioquímiques en les lesions hiperintenses dels pacients depressius en comparació amb les dels controls sans (46). També s'han portat a terme estudis neuropatològics, els quals determinen que les lesions hiperintenses en els subjectes depressius són més freqüentment de naturalesa isquèmica i mostren una major afinitat per l'escorça prefrontal dorso-lateral que en el cas dels controls sans (38). Els autors suggereixen que és possible que les lesions hiperintenses progressin des d'una lesió vascular no isquèmica fins a una lesió vascular isquèmica quan se supera un determinat llindar. És possible que en els pacients depressius el llindar sigui menor, fet que faria més vulnerables a aquests pacients a presentar aquest tipus de lesions. D'altra banda, els canvis fisiopatològics propis de la depressió inclouen aspectes com la reducció de la perfusió cerebral (especialment prefrontal), així com canvis immunitaris o de coagulació que poden afavorir aquest procés. Així doncs, la relació causa efecte podria ser recíproca, de

manera que aquestes lesions podrien produir-se per una interacció recíproca entre la patologia depressiva i la cardiovascular.

La majoria d'estudis s'han centrat en pacients amb depressió geriàtrica, i encara que algunes característiques associades a la presència de lesions hiperintenses són al seu torn característiques reconegudes de la depressió malenconiosa, com l'edat avançada o el retard psicomotor, no hi ha estudis que avaluïn de forma específica la seva existència en pacients amb depressió malenconiosa.

1.1.2. Disminució de volum de l'hipocamp

L'hipocamp es localitza a la part medial del lòbul temporal d'ambdós hemisferis cerebrals. És una de les estructures nuclears del sistema límbic i presenta àmplies connexions amb altres estructures cerebrals, com l'escorça prefrontal, el nucli talàmic anterior, l'amígdala, els ganglis basals o l'hipotàlem, integrant-se en els circuits neuroanatòmics de la regulació emocional. Les evidències demostren una implicació fonamental de l'hipocamp en l'aprenentatge i la memòria, així com en el control i regulació de les respostes d'estrès i de la conducta motivada i emocional.

Un important nombre d'estudis han examinat les possibles alteracions de l'estructura i volum de l'hipocamp en la depressió, havent-se detectat de forma consistent diferents graus d'alteració en el volum i morfologia d'aquesta regió. No obstant això, no tots els treballs observen diferències significatives. Les discrepàncies entre els diferents estudis poden, en

part, explicar-se per aspectes relacionats amb la tècnica aplicada o per diferències en la selecció de la mostra. Els resultats obtinguts fins a la data actual suggereixen que les alteracions de l'estructura de l'hipocamp poden ser més rellevants en pacients amb formes greus de depressió, com els que presenten episodis depressius recurrents o els que són refractaris al tractament. També alguns dels treballs han detectat alteracions en la morfologia hipocàmica en pacients depressius ancians (47-50). No obstant això, l'edat no sembla l'únic factor rellevant per predir les alteracions del volum de l'hipocamp en els pacients depressius (47, 48).

Els estudis del grup de Sheline (47, 48) han demostrat una relació entre l'atròfia bilateral de l'hipocamp i la naturalesa recurrent de la depressió, assenyalant una relació inversa entre la quantitat de temps durant el qual s'ha patit depressió i el volum de l'hipocamp. En aquest context, s'ha relacionat el temps durant el qual els pacients deprimits no han rebut tractament antidepressiu i la disminució del volum de l'hipocamp (51). Altres grups han detectat canvis en el volum de l'hipocamp, especialment en l'hemisferi esquerre, en pacients amb depressió refractària al tractament (52-54). En els pacients amb depressions moderades o en aquells amb primers episodis depressius la consistència dels resultats que assenyalen l'atròfia de l'hipocamp és menor. La implicació de l'hipocamp en els models neuroanatòmics de depressió queda confirmada per resultats derivats d'estudis longitudinals recents. En ells, els pacients amb trastorn depressiu major amb menors volums de l'hipocamp van presentar una menor probabilitat de remetre després d'un any de seguiment (55). En un estudi prospectiu a tres anys de seguiment es va descriure una major disminució en els volums de l'hipocamp al llarg del temps en el grup de pacients depressius respecte a un grup de

subjectes sans (56). De la mateixa manera, es va observar que els pacients que van recaure durant els 2 anys de seguiment mostraven un menor volum de l'hipocamp comparat amb controls sans (57). Congruentment amb aquestes dades, en un estudi *postmortem* realitzat en pacients depressius es va detectar un augment del 36% de la densitat neuronal en l'hipocamp juntament amb una reducció del 20% en la mida neuronal, indicatiu de la pèrdua de neuropil (68).

Globalment, els diferents estudis suggereixen que els pacients depressius amb clínica recurrent o aquells d'evolució crònica són més susceptibles a presentar alteracions morfològiques i volumètriques de l'hipocamp. Nombrosos estudis preclínic suggereixen la possibilitat que els canvis morfològics de l'hipocamp siguin conseqüència de l'estrès. L'exposició a l'estrès psicosocial o l'administració d'hormones corticoides pot alterar la morfologia de les dendrites i l'estructura sinàptica de les neurones hipocàmiques, així com inhibir la neurogènesi en el gir dentat de l'hipocamp. En aquest context, s'ha descrit que els pacients depressius amb antecedents d'experiències estressants en la infantesa presenten una major reducció del volum de l'hipocamp quan es comparen amb una mostra similar de pacients sense aquestes experiències durant el període infantil. En aquest sentit, aquestes alteracions en el volum de l'hipocamp podrien reflectir canvis incipients o bé ser responsables d'una major vulnerabilitat (58, 59). Les variacions subtils en el volum o forma de l'hipocamp podrien constituir un factor de risc o vulnerabilitat per al desenvolupament de respostes anòmales davant situacions d'estrès, que en l'ésser humà podrien conduir a diferents patologies psiquiàtriques com els trastorns d'ansietat o la depressió.

1.1.3. Alteracions de l'estructura i la funció de l'escorça cingulada

Diferents estudis han descrit la implicació de l'escorça cingulada anterior (ECA) en la neurobiologia de la depressió. Els primers treballs realitzats amb SPECT van detectar disminucions del flux sanguini cerebral en l'escorça cingulada anterior, tant en l'hemisferi esquerre (60) com en el dret (61). Aquestes troballes es van confirmar posteriorment en els estudis realitzats amb PET (62, 63) o RMf (64). L'ECA és una regió molt heterogènia, on es poden distingir diferents subregions amb diferències histològiques i funcionals. Aquesta heterogeneïtat pot explicar l'existència d'algunes contradiccions entre els estudis. Per exemple, la subregió de l'ECA dorsal està relacionada amb funcions cognitives i atencional i tendeix a aparèixer funcionalment hipoactiva en els pacients depressius (61, 65). En canvi, altres regions associades a la regulació de diferents aspectes de la conducta emocional, com la porció situada per sota del genoll del cos callós (ECA subgeniculada) o la seva porció anterior (ECA pregeniculada), poden aparèixer tant hipo com hiperactives (3, 66)

L'ECA subgeniculada (ECAsg) és l'escorça agranular situada en la porció prelímbica de l'ECA i es caracteritza per presentar extenses connexions amb estructures associades a l'expressió de la resposta d'estrès, i a la resposta davant estímuls nocius o de recompensa. Les lesions d'aquesta regió provoquen respostes anòmales davant d'experiències emocionals, pèrdua d'habilitat en l'expressió emocional i disminució en la capacitat d'utilitzar informació en contextos de recompensa i càstig en l'àmbit social (67). L'alteració en la funció i l'estructura d'aquesta regió sembla estar associada de forma específica amb la depressió.

Altres autors han descrit una reducció de volum en l'ECAsg en pacients amb trastorn depressiu major amb símptomes psicòtics, disminució que no apareixia en un grup control de pacients amb esquizofrènia (68). A més, s'ha vinculat els volum de l'ECAsg amb el tractament antidepressiu, sent els resultats fins el dia d'avui parcialment contradictoris. Per una banda, s'ha descrit un increment del volum de la substància grisa en l'ECAsg després de dos anys de tractament, i una resposta favorable al tractament amb liti s'ha relacionat amb una recuperació del volum de substància grisa de l'ECAsg (69) i, d'altra banda, s'han descrit volums més petits en l'ECAsg en els pacients deprimits tractats amb antidepressius comparats amb subjectes sans i amb pacients deprimits no tractats (70). Diferents estudis del grup de Drevets han detectat una disminució de l'activitat metabòlica de l'ECAsg en pacients depressius amb història familiar de trastorn depressiu (67, 71), i els treballs de neuroimatge funcional realitzats en condició de repòs indiquen una tendència a l'augment de l'activitat (72-74) i diferències en la connectivitat efectiva funcional en l'ECAsg en pacients deprimits (75). D'altra banda, els estudis en pacients en fase depressiva aguda han trobat un increment del metabolisme i l'activitat de l'ECAsg quan aquests són comparats amb pacients depressius en remissió simptomàtica (76-79). Si ens centrem en els estudis de neuroimatge que es basen en la valoració de l'activitat cerebral durant la realització de diferents tasques, tant cognitives com emocionals, els autors han detectat increments patològics en l'activitat de l'ECAsg en pacients amb trastorn depressiu major (80, 81).

Si ens referim a l'ECA pregeniculada (ECApg), aquesta presenta connexions recíproques amb l'escorça cingulada anterior dorsal i subgeniculada i es considera diferenciada de les regions corticals i paralímbiques veïnes per les seves característiques citoarquitectòniques.

L'estimulació elèctrica d'aquesta zona produeix reaccions de por i angoixa en animals d'experimentació, i sensació d'expectació en l'ésser humà.

Diferents evidències suggereixen que l'activitat en l'escorça cingulada anterior pot estar relacionada amb la resposta al tractament antidepressiu. Els resultats d'estudis de neuroimatge que han avaluat subjectes depressius suggereixen que la hiperactivitat en repòs i un increment de l'activació induïda per tasques en l'escorça cingulada anterior pregenual i subgenual són predictors significatius de resposta a diverses intervencions antidepressives com la farmacoteràpia (81-87) (però vegeu (88)), la privació del son (89), l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (90) o la cingulotomia (91). Aquesta idea ha estat confirmada en una metaanàlisi recent (92). El nostre grup va detectar una disminució de la desactivació d'aquesta regió en pacients depressius durant la percepció de dolor i, a més, el seu nivell d'activitat permetia predir la resposta al tractament i la seva normalització s'associava a la millora clínica (81).

En base a aquests resultats, els recents models neuroanatòmics de depressió han plantejat un paper central de les dues subregions de l'escorça cingulada anterior tant en l'etiopatogènia de la depressió com en l'expressió de la simptomatologia depressiva (83, 93) i la resposta al tractament. El factor que confirma de manera més contundent el paper d'aquestes regions en la fisiopatologia de la depressió el constitueix la seva elecció com a diana en el tractament mitjançant estimulació cerebral profunda. Diferents estudis demostren que l'estimulació bilateral de l'ECAsg presenta efectes antidepressius en formes altament refractàries de depressió (94, 95).

1.1.4. Canvis en l'estructura i la funció de l'amígdala

L'amígdala és una estructura central del sistema límbic que constitueix un component fonamental dels circuits de la regulació de l'humor. La seva lesió o estimulació indueix diferents respostes emocionals, entre les quals podem incloure l'ansietat, la por, la disfòria o el record d'esdeveniments amb càrrega emotiva. Els diferents estudis que han avaluat l'estructura de l'amígdala en els pacients depressius aporten troballes contradictòries. Mentre que els estudis realitzats en pacients depressius refractaris a tractament i amb episodis recorrents han determinat una asimetria del volum amigdalar global (53) i una reducció bilateral del nucli central de l'amígdala (96), els treballs portats a terme en primers episodis depressius han observat tendències a l'increment del seu volum (97). La presència d'un augment de volum de l'amígdala podria explicar-se a partir de diferents factors. En primer lloc, diversos estudis de neuroimatge funcional detecten un augment de l'activitat metabòlica i del flux sanguini a l'amígdala en pacients depressius (98-100), que si persisteix de forma continuada podrien induir canvis volumètrics. A més, altres estudis demostren un augment del volum de l'amígdala en pacients bipolars i s'ha suggerit que els pacients amb un primer episodi depressiu que puguin potencialment evolucionar cap a un trastorn bipolar podrien presentar volums amigdalars augmentats i per tant podrien actuar com a confusors en un estudi global de primers episodis depressius (101-103). D'altra banda, en pacients depressius recorrents l'efecte de la medicació prolongada o la progressió de la malaltia podrà conduir a una reducció del volum amigdalar. L'activitat de l'amígdala s'ha associat en diferents estudis amb la severitat de la depressió (98, 99), i alguns autors han proposat que pot ser un marcador de tret en subtipus concrets de depressió, com la depressió unipolar amb història

familiar de patologia afectiva, ja que persisteix alterada un cop assolida la remissió clínica (104).

Una característica clínica que es descriu freqüentment en els pacients amb depressió és la seva tendència a presentar un biaix atencional cap als estímuls emocionals, experiències o records de valència negativa. Segons dades d'estudis neuropsicològics, els pacients amb depressió recorden millor les paraules amb connotació negativa que les paraules amb valència positiva (105), fet que s'ha correlacionat amb l'augment del nivell d'activitat de l'amígdala dreta (106). En un estudi mitjançant RMf es va detectar que la resposta de l'amígdala a paraules negatives desapareixia després de 10 segons en els controls sans, però persistia en els pacients deprimits durant una mitjana de 25 segons (107). Diversos autors han descrit que els pacients amb trastorn depressiu major presentaven una resposta més intensa a l'amígdala en resposta a expressions facials de por, tristesa i ràbia emmascarades (108, 109) i, a més, aquesta resposta exagerada desapareixia després de 8 setmanes de tractament antidepressiu amb sertralina (108). Així doncs, el biaix negatiu del processament emocional que caracteritza els pacients amb trastorn depressiu major pot ser revertit pel tractament antidepressiu. Aquesta troballa ha rebut suport en estudis més recents (110) i de fet, antidepressius com el citalopram (111), la reboxetina (112) i l'escitalopram (113) s'han associat amb l'atenuació de la resposta de l'amígdala a cares emocionals amb valència negativa en individus sans. De la mateixa manera, s'ha demostrat que en pacients depressius l'activitat de l'amígdala dreta i de l'hipocamp es normalitza després d'un tractament amb teràpia cognitiva-conductual (114). L'impacte positiu del tractament antidepressiu sobre la reactivitat de l'amígdala planteja la qüestió de si els biaixos en el processament emocional

associats al trastorn depressiu major apareixen només en la fase aguda de la depressió o són un tret permanent. En realitat, ara com ara, no hi ha dades suficients per confirmar si aquesta alteració en la resposta emocional és un tret de vulnerabilitat per a la depressió o bé és conseqüència de l'estat depressiu. Fins al moment un nombre limitat d'estudis han examinat aquest aspecte en els anomenats subjectes d'alt risc, que són aquells que presenten característiques genètiques o temperamentals que s'han considerat factors de risc per desenvolupar un episodi depressiu. En un estudi els fills descendents de pares amb trastorn depressiu major es va determinar una major resposta de l'amígdala a les cares que mostraven expressió de por (115). Un altre estudi en subjectes amb una alta puntuació en l'evitació del dany, tret de personalitat considerat com a factor de risc per a la depressió, van mostrar una reducció en la connectivitat, funcional i estructural, entre l'amígdala i l'escorça cingulada anterior durant el processament d'emocions facials (116). A més, en un estudi es va demostrar l'existència d'una correlació entre l'activitat de l'amígdala baso-lateral en resposta a les cares amb expressió de por i els trets d'ansietat en voluntaris sans (117). Resultats anàlegs han estat referits per altres grups independents (118-120). Aquests estudis suggereixen que un estrès ja sigui farmacològic o ambiental en persones d'alt risc pot actuar com a precipitant de quadres depressius. No obstant això, no hi ha dades contundents que de forma definitiva determinin la naturalesa d'aquesta alteració.

1.1.5. Alteracions en l'estructura i la funció de l'ínsula

L'ínsula es divideix en dues subregions amb diferent citoarquitectura i funcions: la postero-dorsal i l'antero-ventral. Mesulam i Mufson (121, 122) proposen que l'ínsula postero-dorsal

granular està especialitzada en funcions auditives i somestèsiques esquetomotores, i forma part de les vies d'interacció somestèsico-límbiques. En contrast, refereixen que l'ínsula agranular antero-ventral, connectada densament amb l'amígdala i amb regions agranulars de les escorces temporo-polar i orbito-frontal lateral, està especialitzada en respostes autonòmiques i sensacions visceral. El paper en la regulació de l'estat d'ànim de l'ínsula s'ha descrit en diferents estudis de neuroimatge funcional, que assenyalen un augment de l'activitat tant en resposta a la inducció experimental de la tristesa, com en la depressió clínica (76).

En conjunt amb altres estructures incloses en el sistema límbic i paralímbic com l'amígdala o l'escorça cingulada anterior, s'ha proposat que l'ínsula participa en la identificació del significat emocional dels estímuls, en la producció dels estats afectius, i en la regulació de la resposta autonòmica. En els pacients depressius s'assenyalen amb freqüència alteracions en la resposta interoceptiva, incloses les modificacions en la nocicepció (123), consciència interoceptiva (124) i la percepció corporal (125), així com la sobreexpressió de queixes somàtiques (126), les quals són especialment prominents en la depressió amb malenconia (127). En un estudi realitzat pel nostre grup en pacients amb depressió malenconiosa es va objectivar un augment dels espais subaracnoïdals de la regió silviana esquerra, regió que es correspon topogràficament amb l'ínsula esquerra (128). A més, el grau d'engrandiment d'aquests espais peri-insulars predeia el temps fins a la remissió de la simptomatologia depressiva (129). En línia amb aquestes troballes, estudis recents han observat reduccions de substància gris a l'ínsula anterior, fet que correlaciona inversament amb la duració de la malaltia i amb la severitat de la clínica depressiva (130, 131).

1.1.6. Alteracions en el sistema estriat i el circuit de recompensa

Diferents estudis han avaluat la presència d'alteracions estructurals en regions de l'estriat en la depressió unipolar. El grup de Krishnan (132-134) va realitzar una sèrie de treballs a partir d'una mostra de pacients amb depressió senil, descrivint una reducció del volum del putamen i d'ambdós nuclis caudats. Aquestes alteracions no es van replicar inicialment en mostres de pacients depressius de mitjana edat (135, 136) ni en mostres de pacients bipolars (137, 138), però en els darrers anys, treballs realitzats estudiant de forma global el volum cerebral, han determinat una disminució del caudat i del putamen en mostres de depressius unipolars no geriàtrics (139). En quant als estudis realitzats amb neuroimatge funcional, s'ha descrit una hiperperfusió al nucli putamen esquerre en pacients depressius resistents (140) i una disminució del metabolisme basal al putamen bilateral vinculat a la remissió simptomàtica (141). A més, s'ha definit una correlació negativa entre la presència d'ideació autolítica i l'activació del putamen esquerre en una mostra de depressius bipolar tipus II (142).

L'anhedònia, definida com una motivació disminuïda per obtenir plaer i una resposta reduïda a les activitats que ocasionen plaer, és una de les característiques fonamentals dels pacients depressius i constitueix un dels símptomes centrals de la depressió amb malenconia (143). Al centrar-nos en les bases neurals de l'anhedònia es podria suggerir que en la depressió existiria una alteració del processament de la informació de valència positiva per part dels sistemes cerebrals de recompensa. En aquesta línia, diferents estudis que avaluen la implicació de l'estriat ventral, regió inclosa en els ganglis basals i que exerceix un paper central en el sistema de recompensa, apunten cap a l'existència d'alteracions de la seva funció en els pacients amb

depressió major. Recents estudis amb RMf han detectat reduccions en l'activitat de l'estriat ventral en el trastorn depressiu major davant la percepció d'expressions facials de felicitat (144) o de paraules amb significat positiu (145). Aquestes activacions, a més, es correlacionen inversament amb l'anhedònia (145). En un estudi realitzat mitjançant RMf en pacients depressius comparats amb controls sans utilitzant una tasca de joc, es va determinar que en el cas dels controls rebre informació sobre guanys estava associat a un increment de l'activitat en l'estriat ventral i a una disminució en el temps de reacció, mentre que rebre informació sobre pèrdues es vinculava a un increment en l'activitat del cíngol anterior i a un augment del temps de reacció. En el cas dels pacients depressius tots aquests efectes es van mostrar atenuats, fet que correlacionava amb la intensitat de l'anhedònia (146). Aquestes dades orienten cap a l'existència d'una alteració dels sistemes de recompensa en els pacients amb depressió, fet que estaria associat a l'anhedònia. És interessant destacar que aquestes alteracions en el sistema de recompensa també apareixen en subjectes sans en risc de patir depressió (115).

1.1.7. Escorça prefrontal dorso-lateral i funció cognitiva

Una de les troballes més replicades als estudis inicials de neuroimatge funcional realitzats en pacients depressius va ser la disminució del metabolisme basal o el flux sanguini cerebral de l'escorça prefrontal dorso-lateral (EPFDL) (61, 147). Aquesta alteració presentava una distribució bilateral o es trobava lateralitzada en l'hemisferi esquerre (148-150). En general, els diferents estudis suggereixen una normalització de l'activitat d'aquesta regió en resposta als tractaments clínicament efectius. Malgrat que l'EPFDL es considera una regió

especialitzada en diferents funcions cognitives, sembla evident que juga un paper rellevant en la regulació de l'estat d'ànim, i de fet és una regió utilitzada com a diana per l'estimulació magnètica transcranial repetitiva, que s'ha proposat com a tractament adjuvant en pacients amb depressions resistents.

Si ens centrem en els aspectes cognitius vinculats a l'EPFDL, els estudis mitjançant tècniques de neuroimatge funcional i els estudis de lesions en humans han situat a l'EPFDL els anomenats processos executius. El terme es refereix a un conjunt de processos superiors implicats en l'organització flexible de la conducta, la memòria de treball, la planificació i la inhibició de resposta. Els estudis d'imatge funcional han indicat la presència d'una desregulació a l'EPFDL en els pacients deprimits durant la realització de tasques executives. Als estudis on els pacients amb trastorn depressiu van mostrar un rendiment alterat en relació amb els controls, per exemple en les proves de la planificació (151) o de fluïdesa verbal (152), es va detectar una atenuació de l'activació prefrontal en el grup de pacients. No obstant això, als estudis que no han detectat diferències de rendiment entre els pacients i els controls han observat que l'extensió de l'activació prefrontal pot ser major en els pacients depressius durant la realització de determinades proves com la memòria de treball (153), operacions aritmètiques (154), o la tasca de Stroop (155). Aquestes aparents inconsistències poden estar relacionades amb diferències en les característiques clíniques dels pacients o de les tasques emprades, però una explicació alternativa és que l'augment d'activitat està reflectint una disminució de l'eficiència cortical en la depressió, és a dir, que els pacients deprimits podrien necessitar un major grau d'activació del lòbul frontal per mantenir el mateix nivell de rendiment que els individus sans durant la realització d'una determinada tasca.

1.1.8. Escorça orbito-frontal i disrupció de la connectivitat fronto-límbica

De les alteracions descrites en els models neuroanatòmics de la depressió es pot derivar que existeix una pèrdua de l'efecte regulador de les regions dorsals neocorticals sobre regions de localització ventral i de naturalesa límbica. Aquesta pèrdua de la capacitat reguladora que l'escorça prefrontal exerciria sobre diferents regions límbiques conduiria a les alteracions emocionals, conductuals, cognitives i també als canvis neuroendocrins característics de la malaltia depressiva (3).

L'escorça orbito-frontal (EOF) constitueix un element fonamental en els circuits cerebrals que regulen les emocions i la resposta a la recompensa. En aquesta línia, les lesions a l' EOF s'han relacionat amb canvis importants en les emocions, la personalitat, el comportament i la conducta social, així com amb dèficits rellevants d'anticipació de les conseqüències de les accions desenvolupades (156). Si ens centrem en el sistema de connexions de l' EOF amb la resta d'estructures cerebrals, es pot diferenciar una xarxa medial i una orbital. La xarxa orbital inclou connexions amb el sistema límbic i juga un paper fonamental en la integració d'estímuls visuals, somatosensorials i viscerales, mentre que la xarxa medial és l'origen de projeccions a l'hipotàlem i el tronc cerebral. Donat que l'alteració de la funció integradora de la xarxa orbital s'ha relacionat amb trastorns del son o de l'hàbit alimentari i amb alteracions de l'humor i visceromotores, es podria especular que en la depressió existiria un dèficit a aquest nivell (157). En concordança amb aquestes dades, en pacients depressius s'ha descrit una disminució de volum a l'EOF (158), la qual s'ha relacionat amb la severitat de la clínica depressiva (139, 159) i amb alteracions en l'activitat de l'EOF tant en situació de repòs com

durant la realització de tasques cognitives i emocionals (156, 160) . A més, alguns autors han vinculat la resposta a tractament antidepressiu amb la normalització de l'activitat regional a l'EOF (88, 95, 161, 162).

D'altra banda, diversos estudis han descrit una reducció de la connectivitat funcional fronto-límbica en pacients depressius. Així, Anand et al. van informar d'una disminució de la correlació entre l'activitat de l'ECA i l'amígdala, que es revertia després de 6 setmanes de tractament amb sertralina (163, 164). De la mateixa manera, en un estudi independent es va descriure que la connectivitat funcional reduïda entre l'escorça prefrontal ventro-medial amb l'amígdala durant l'exposició a les cares tristes, millorava després de 8 setmanes de tractament amb fluoxetina (110). En un altre treball, els pacients amb depressió van mostrar una major activació de l'amígdala en resposta a les paraules amb valència afectiva conjuntament amb una reducció de l'activitat de l'escorça prefrontal dorso-lateral (CPFDL) esquerra durant una tasca de memòria operativa (165). A més, l'associació temporal entre l'activitat de l'EPFDL i la de l'amígdala estava reduïda en la mostra de trastorn depressiu major. Aquestes dades són consistents amb els resultats d'un estudi previ del mateix grup que mostrava una correlació inversa entre l'activació de l'amígdala i l'EPFDL en resposta a la presentació de paraules amb valència negativa (107). Més recentment, un estudi va mostrar una reducció de la connectivitat funcional en persones amb trastorn depressiu major (166) entre l'activitat de l'amígdala i la de tres regions de l'escorça prefrontal: l'EPFDL, l'ECA dorsal, i l'escorça prefrontal ventro-lateral (EPFVL). S'ha descrit una alteració en l'activació i connectivitat que involucrava a l'EPFVL i que mostrava una relació inversa amb l'activació de l'amígdala en els controls sans, però s'ha vist l'efecte contrari en casos de trastorn depressiu

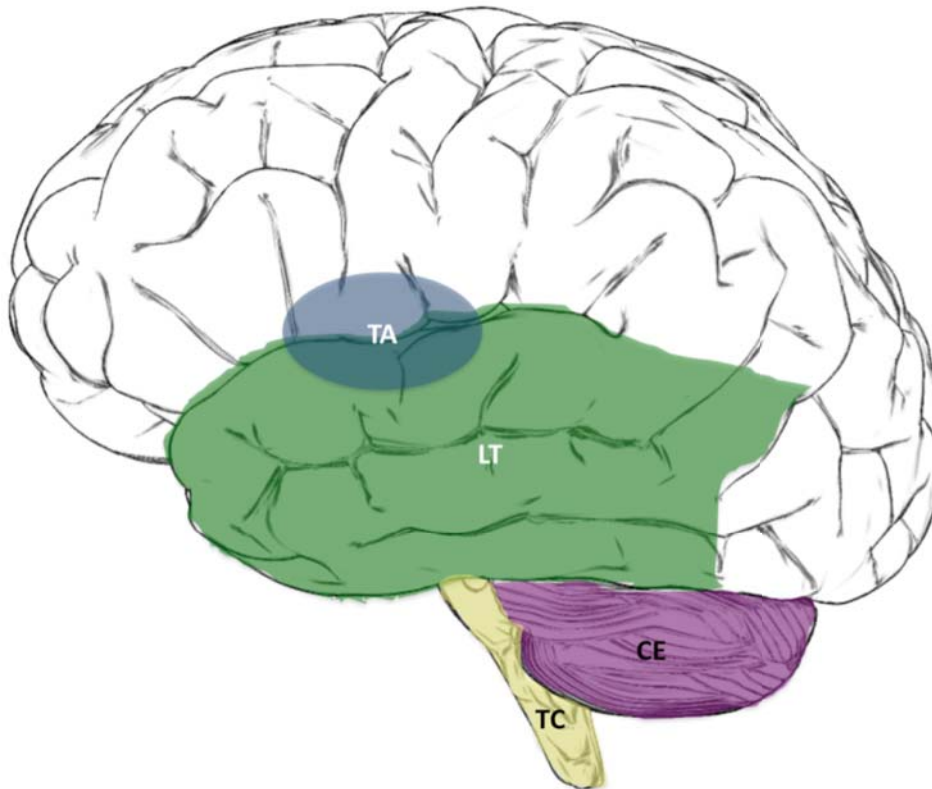
major (167). Un estudi independent va informar sobre un increment de l'activitat de l'amígdala durant el processament de cares emocionals en un grup de pacients depressius i en subjectes sans, però els pacients amb depressió major també van mostrar una major co-activació de l'escorça cingulada subgenua i una menor co-activació de l'escorça cingulada supragenua (168).

En resum, les dades existents suggereixen que existeix una dissociació funcional dins dels circuits neuronals que connecten les zones de l'escorça prefrontal i l'amígdala i que estan involucrats en el control cognitiu de les emocions en el trastorn depressiu major. Aquests circuits inclouen diferents subregions de l'escorça prefrontal, que comprenen les subregions dorso-medial, ventro-medial i dorso-lateral.

1.2. ALTRES REGIONS RELACIONADES AMB EL TRASTORN DEPRESSIU MAJOR

Existeixen altres àrees que s'han vinculat a la depressió però que no constitueixen fenotips de neuroimatge consistents. Entre aquestes àrees caldria destacar el tronc de l'encèfal, el cerebel, el lòbul temporal i el tàlem. En l'ESQUEMA 2 es pot observar un resum d'aquestes àrees cerebrals que s'han relacionat amb el trastorn depressiu.

ESQUEMA 2: Àrees cerebrals que s'han relacionat amb la depressió



TC: Tronc cerebral, CE: Cerebel, LT: Lòbul temporal, TA: Tàlem.

1.2.1. Tronc de l'encèfal

El tronc de l'encèfal és una regió crucial en el manteniment de l'excitabilitat cerebral (*arousal*), de les funcions vitals i en la neurotransmissió monoaminèrgica. Aquesta funcionalitat és en part possible gràcies a les fibres del sistema reticular ascendent (SRA) i als nuclis com la substància negra o els nuclis del rafe, els quals presenten un ampli ventall de connexions amb la resta de l'encèfal, destacant les connexions amb l'escorça cerebral, el cervel·lell, el tàlem i els nuclis estriats.

En pacients depressius s'han descrit alteracions estructurals al tronc de l'encèfal com la reducció del temps de relaxació T2 (169), la reducció de l'ecogenicitat dels nuclis del rafe (170), i l'augment del valor de difusió promig (171). Més recentment s'ha descrit també una reducció en la concentració de substància gris als nuclis del rafe dorsal (130). Pel que fa als estudis amb neuroimatge funcional, s'ha descrit una correlació entre l'activitat a la protuberància i la severitat de la depressió (172). L'existència de diferències en la metodologia emprada i en les mesures realitzades fa difícil una interpretació d'aquests resultats de forma global, però és probable que estiguin reflectint l'existència d'anomalies estructurals i funcionals relacionades amb els correlats neurals de la depressió i la seva fisiopatologia.

1.2.2. Cerebel

Durant molt temps el cerebel no havia estat inclòs en els models neurobiològics de les malalties mentals, però en els últims anys han anat apareixent evidències que orienten cap un probable paper rellevant del cerebel en la depressió, sobretot degut a les nombroses connexions anatòmiques i funcionals amb l'escorça prefrontal, les estructures límbiques subcorticals i els nuclis productors de monoamines del tronc de l'encèfal.

Els estudis realitzats amb ressonància estructural en pacients depressius han descrit una reducció del volum cerebelar global, una disminució en la densitat i la concentració de substància gris al cerebel esquerre i al lòbul cerebelar central, respectivament (130, 173, 174). Pel que fa als estudis funcionals, en pacients deprimits s'ha descrit una hiperactivitat cerebelar basal (175, 176) i un increment de l'activitat davant tasques que impliquen

recompensa (177). D'altra banda, s'ha observat una tendència a la hipoactivitat del cerebel davant la inducció de tristesa (64, 178) seguida d'una reducció del metabolisme un cop assolida la remissió simptomàtica (141).

1.2.3. Lòbul temporal

Un grup consistent d'estudis determinen que no existeixen diferències significatives en el volum temporal global en pacients depressius quan es comparen amb controls sans (52, 179-181), però sorprenentment, un estudi recent (182), descriu una reducció bilateral del volum del lòbul temporal en un grup de subjectes deprimits. Aquesta aparent contradicció podria estar relacionada amb la selecció de la mostra, ja que aquest darrer estudi es va realitzar en un grup particularment sever de pacients ingressats a una unitat d'aguts en el moment de la RM, mentre que la resta d'estudis han estudiat pacients ambulatoris o en remissió simptomàtica.

Si ens referim a estructures més específiques com el gir temporal superior (GTS), les dades dels estudis són també divergents. Així, mentre alguns autors descriuen una reducció de volum al GTS (52, 130, 171), altres no hi troben diferències significatives (183). Donat que la disminució de volum del GTS correlaciona amb la durada de la malaltia i el nombre de recurrències (52, 181), els resultats podrien ser contradictoris en funció de les característiques de la mostra seleccionada. En aquest sentit, un estudi recent de caire longitudinal realitzat amb una mostra d'adults sans de més de 56 anys ha determinat que la pèrdua del volum de

substància gris al lòbul temporal estaria relacionada amb la presència de clínica depressiva subclínica (184).

1.2.4. Tàlem

El tàlem és una estructura fonamental pel correcte funcionament cerebral, sent part important en l'anàlisi i la integració de les funcions sensibles, el control de motor, la percepció del dolor i la temperatura, i participant en la regulació de funcions més complexes com els processos executius o les emocions. Aquesta multiplicitat de funcions és possible gràcies a l'estructura altament parcel·lada del tàlem i a l'ampli ventall de connexions cortico-talàmiques, talamo-corticals i espino-talàmiques. En els pacients depressius s'han descrit reduccions en la concentració de substància gris talàmica (130), i entre els estudis funcionals cal destacar la correlació amb variables clíniques. En aquest sentit s'ha descrit una relació directa entre l'activitat al tàlem esquerre i la severitat de la clínica depressiva (142), així com una relació entre la reducció de l'activitat funcional i la remissió simptomàtica (141).

1.3. NEUROIMATGE I DEPRESSIÓ: TRASLACIÓ DELS FENOTIPS DE NEUROIMATGE A ASPECTES CLÍNICS, EVOLUTIUS I DE RESPOSTA A TRACTAMENT

1.3.1. Aspectes clínics

El trastorn depressiu major és un trastorn francament heterogeni, fet que ha comportat que en ocasions els estudis realitzats hagin aportat resultats contradictoris. Per aquesta raó en els darrers anys s'ha anat perfilant la idea dels fenotips de neuroimatge, un dels objectius dels quals és relacionar les troballes neuroanatòmiques amb grups concrets de pacients. Així doncs és molt important seleccionar mostres de pacients el més homogènies possibles des del punt de vista clínic per d'aquesta manera perfilar fenotips molt més ajustats. En aquest sentit, és especialment interessant l'estudi de mostres de pacients depressió malenconiosa i de pacients amb depressions que apareixen en el context d'altres trastorns mentals com el trastorn obsessiu-compulsiu.

La malenconia és un subtipus depressiu caracteritzat per un conjunt simptomàtic ben definit entre el que destacaria la tristesa vital, l'anhedònia, la manca de reactivitat, el retard psicomotor i les alteracions cronobiològiques com la millora vespertina i el despertar precoç (185). Els estudis de neuroimatge realitzats amb mostres de pacients amb depressió malenconiosa han descrit reduccions de volum a l'hipocamp (186) i increment de líquid cefaloraquidi a l'espai que correspon a la cissura Silvana esquerra (128). Probablement, la realització d'estudis que englobin tot el volum cerebral i no només restringits a àrees d'interès

ens permetria aprofundir en el coneixement dels fenotips de neuroimatge d'aquest subtipus depressiu.

Si ens centrem en la depressió que apareix durant el curs d'un trastorn obsessiu-compulsiu (TOC), és important referir que la prevalença de simptomatologia depressiva en el TOC arriba a les 2/3 parts de tots els pacients (187) i que la presència d'aquesta comorbiditat no és en absolut gratuïta, sinó que s'associa a cronicitat i a menor resposta al tractament (188). Els mecanismes fisiopatològics subjacents a la depressió comòrbida al TOC no han estat ben descrits, però és possible que alguns d'aquests mecanismes siguin comuns a ambdós trastorns. En aquest sentit, en un estudi molt inicial, Baxter i col·laboradors (150) van descriure una disminució del metabolisme a l'EPFDL que era comú a la depressió unipolar, la bipolar i el TOC. Posteriorment, un treball comparatiu entre 3 grups de pacients, trastorn depressiu major pur (TDM), TOC amb TDM concurrent i TOC pur, va descriure una reducció del metabolisme de l'hipocamp que era comú als pacients amb TDM i als TOC+TDM, però que no s'observava en els TOCs sense depressió. Igualment, els subjectes amb TOC pur i TDM pur presentaven de forma significativa hipermetabolisme a tàlem, fet que no s'objectivava als pacients amb TOC+TDM (189). D'aquestes dades es pot concloure que existeixen un conjunt d'alteracions neuroanatòmiques comuns entre els trastorns i d'altres més específiques que podrien delimitar fenotips de neuroimatge.

1.3.2. Aspectes evolutius

Un dels aspectes fonamentals a l'hora d'establir fenotips de neuroimatge és que aquests corresponguin a alguna característica concreta del trastorn que ens ocupa. Entre aquestes característiques concretes caldria destacar les relacionades amb el curs evolutiu de la malaltia, com la cronicitat o el número de recurrències. Per poder determinar la influència de l'evolució de la malaltia en els canvis neuroestructurals o neurofuncionals és útil la realització d'estudis longitudinals, és a dir, de seguiment evolutiu. Fins a la data actual s'han realitzat alguns estudis de seguiment de mostres de pacients depressius que mesuren, a part de variables clíniques, variables de neuroimatge. Resumint les troballes publicades en seguiments de 2-3 anys, aquells pacients que a l'episodi índex tenien un menor volum de l'hipocamp, presentaven una pitjor evolució, un major número de recurrències, i una major tendència a la cronicitat (55, 57, 190). Si ens centrem en els canvis longitudinals, un estudi realitzat en una mostra de 38 pacients deprimits severos, va determinar que al cap de 3 anys de seguiment els pacients deprimits presentaven una major pèrdua de substància gris a l'hipocamp, l'escorça cingulada anterior, l'amígdala esquerra i l'escorça dorso-medial prefrontal dreta quan se'ls comparava amb una mostra de controls sans (56). En quant a l'evolució de la substància blanca, un treball de seguiment a 4 anys (191) va descriure que la progressió de les lesions de substància blanca subcorticals d'un grup de pacients deprimits no era diferent que la d'un grup de controls sans. Probablement el pas següent seria realitzar estudis globals del cervell que incloguin la substància gris, la substància blanca i el líquid cefaloraquidi i que considerin l'evolució a més llarg termini.

1.3.3. Aspectes de resposta a tractament

D'acord amb l'estudi STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), la taxa de remissió acumulada en la depressió major és d'aproximadament el 67% després de quatre intervencions de tractament que inclouen estratègies com el canvi de tractament i la potenciació (192). Per tant, una resposta parcial i/o la manca de resposta als fàrmacs antidepressius és un problema comú, que afecta a una tercera part dels pacients deprimits. L'existència de marcadors biològics de resposta al tractament ens ajudaria a saber *a priori* quins pacients tindrien més probabilitats de respondre a un o altre tractament i amb el temps ens podria ajudar a optimitzar les estratègies de tractament, permetent-nos escollir el tractament més adequat per a cada grup de subjectes. Uns dels marcadors més estudiats són els derivats de les troballes de neuroimatge, que es podrien incloure doncs com a fenotips de neuroimatge vinculats a una característica concreta, que en aquest cas seria la resposta, o la manca de resposta, al tractament.

En el moment actual, l'escorça cingulada anterior (ECA) és l'estructura que més s'ha vinculat a la resposta al tractament antidepressiu, ja sigui farmacològic, psicoterapèutic o vinculat a teràpies físiques (veure l'apartat 1.1.3), però d'altres estructures implicades en la fisiopatologia de la depressió també hi poden jugar un paper important. De fet, també s'han relacionat amb la resposta al tractament l'espai peri-insular (129), el mesencèfal (193), les escorces prefrontals ventro-medial i dorso-lateral (81, 194), l'opercle parietal dret, el gir fusiforme (195), l'hipocamp (55), l'amígdala (196) o els ganglis basals (197).

La identificació de marcadors biològics de la resposta al tractament pot ser d'especial interès pels aquells tractaments adjuvants, com ara l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (EMTr), on l'eficàcia s'espera que sigui major en alguns subgrups de subjectes (198, 199). En el QUADRE 3 s'exposa un breu resum de la utilització de l'EMTr en el tractament de la depressió.

QUADRE 3: EMTr i depressió




FIGURA 4: Estimulació de l'EPFDL

L'any 1985, Barker et al. (200) van introduir l'EMT com una tècnica que permetia l'estimulació directa, focal i no invasiva de l'escorça cerebral en pacients ambulatoris i sense precisar anestèsia. Els primers estudis van caracteritzar l'EMT com una poderosa eina per examinar les relacions cervell-conducta i de forma progressiva s'ha anat perfilant com una estratègia terapèutica adjuvant en diversos trastorns psiquiàtrics. La major part de les investigacions realitzades en la darrera dècada sobre el paper terapèutic de l'EMT s'han centrat en l'estimulació repetitiva (EMTr) de l'escorça prefrontal en pacients depressius. Les dades obtingudes d'aquesta recerca suggereixen que l'aplicació diària d'EMTr a l'escorça prefrontal dorso-lateral (EPFDL, veure FIGURA 4) durant diverses setmanes (generalment durant dues o tres setmanes) té efectes antidepressius (201), però resta pendent determinar els predictors de resposta clínica, delimitar quins són els paràmetres d'aplicació més adequats per a cada grup de pacients, i definir quina és la millor manera de localitzar el punt idoni d'estimulació.

HIPÒTESIS DE TREBALL

2. HIPÒTESIS DE TREBALL

2.1. HIPÒTESI CONCEPTUAL

Els pacients amb Trastorn Depressiu Major (TDM) manifesten alteracions neuroanatòmiques i neurofuncionals relacionades amb la clínica, l'evolució i la resposta a tractament

2.2. HIPÒTESIS OPERATIVES

1. Els pacients en els quals el Trastorn Depressiu Major (TDM) apareix com a manifestació clínica comòrbida a d'altres trastorns psiquiàtrics, com el trastorn obsessiu-compulsiu (TOC), presenten unes alteracions neuroanatòmiques característiques.
2. Els pacients amb TDM amb malenconia manifesten unes alteracions neuroanatòmiques característiques relacionades amb aspectes clínics i d'evolució de la malaltia i de resposta al tractament.
3. Els pacients amb TDM amb malenconia presenten alteracions neuroanatòmiques característiques vinculades al curs de la malaltia al llarg del temps.
4. Els pacients amb TDM presenten una estructura i una funció cerebral característiques que actuen com a predictors de resposta a teràpies físiques com l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (EMTr)

OBJECTIUS I RESULTATS

3. OBJECTIUS I RESULTATS

3.1. OBJECTIU PRINCIPAL

Estudiar quins factors anatòmics i de funció cerebral estan relacionats amb la clínica, l'evolució i la resposta al tractament en el trastorn depressiu major (TDM).

3.2. ESTUDI 1: OBJECTIUS I RESULTATS

3.2.1. Objectius

Estudiar quins factors neuroestructurals estan relacionats amb el TDM quan apareix de forma comòrbida a d'altres trastorns psiquiàtrics, com el trastorn obsessiu-compulsiu (TOC).

3.2.2. Resultats

3.2.2.1. Els pacients amb trastorn obsessiu-compulsiu (TOC) que presenten o han presentat un trastorn depressiu major (TDM) mostren una major reducció del volum de substància grisa a l'escorça orbito-frontal medial (mEOF).

3.2.2.2. Els pacients amb TOC+TDM i els pacients amb TOC sense TDM mostren patrons diferencials de correlacions entre el volum de substància grisa del mEOF i el d'altres àrees cerebrals. Així, el patró de correlacions del mEOF dels pacients amb TOC+TDM inclou el gir frontal medial, l'ínsula dreta i l'amígdala dreta, mentre que el dels pacients amb TOC pur involucra únicament l'escorça cingulada anterior rostral.

3.2.3. Publicació

N Cardoner, C Soriano-Mas, J Pujol, P Alonso, B Harrison, J Deus, R Hernández-Ribas, JM Menchón, J Vallejo. Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. Neuroimage 2007; 38: 413-421

Factor d'impacte = 5,937.

JCR 2010 = 1r quartil, 1r decil, número 1/14 (Neuroimatge).

Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive–compulsive disorder

Narcís Cardoner,^{a,b,*} Carles Soriano-Mas,^b Jesús Pujol,^b Pino Alonso,^a Ben J. Harrison,^{b,c} Joan Deus,^{b,d} Rosa Hernández-Ribas,^a José M. Menchón,^a and Julio Vallejo^a

^aDepartment of Psychiatry, Hospital of Bellvitge, University of Barcelona, Spain

^bInstitut d'Alta Tecnologia-PRBB, CRC Corporació Sanitària, Barcelona, Spain

^cMelbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Australia

^dDepartment of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona, Spain

Received 25 February 2007; revised 23 May 2007; accepted 25 July 2007

Available online 11 August 2007

The high comorbidity of obsessive–compulsive disorder (OCD) with major depressive disorder (MDD) suggests common neurobiological substrates. We assessed the contribution of lifetime MDD to brain structural alterations in OCD using magnetic resonance imaging. OCD patients with ($n=33$) or without ($n=39$) lifetime MDD, and 72 control subjects were assessed. Comparative region of interest (ROI) analyses assessed the contribution of lifetime MDD to gray matter volume alterations in OCD patients. Interregional correlations of gray matter volume were also examined and voxelwise analyses were performed to identify alterations in other brain regions. OCD patients with lifetime MDD showed a larger reduction of medial orbitofrontal cortex (mOFC) gray matter volume. Both OCD groups showed distinct correlations of mOFC gray matter volume with other relevant brain regions. For patients with MDD, this involved the medial frontal gyrus, and right insula and amygdala regions, whereas for those OCD patients without MDD, the rostral anterior cingulate cortex was involved. Our findings support existing evidence suggesting a non-specific involvement of mOFC alterations in a range of neuropsychiatric disorders. Nevertheless, volume reduction in this region, together with an abnormal pattern of interregional correlations with other emotion-relevant brain areas, may contribute to explain the diathesis for MDD comorbidity in OCD.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

The prevalence of depressive symptoms in patients with obsessive–compulsive disorder (OCD) has been estimated in one to two thirds of all cases (Pigott et al., 1994) and, consequently, major depressive disorder (MDD) is often considered to be the

major psychiatric comorbidity in OCD (Rasmussen and Eisen, 1992). Although such a high-rate of comorbidity in OCD has been linked to known clinical factors such as greater age, the severity and chronicity of OC symptoms or poor treatment response and outcome (Perugi et al., 1997), very little is currently known as to the underlying pathophysiological mechanisms of depressive episodes suffered by OCD patients.

From a neurobiological perspective, one obvious question regarding the depressive comorbidity of OCD patients is whether it may share similar pathophysiological features to that implicated in MDD alone (Saxena et al., 2001). Although existing data are limited, early work using positron emission tomography (PET) suggested that there might be certain pathophysiological correlates common to unipolar depression, bipolar depression and OCD patients with comorbid MDD (Baxter et al., 1989). Specifically, Baxter and colleagues reported a generalized reduction in the resting-state metabolism of the dorsolateral prefrontal cortex. More recently, this group has reported a pattern of reduced metabolic activity in the left hippocampal region common to MDD patients and patients with concurrent OCD and MDD, but not OCD patients alone (Saxena et al., 2001). Thus, such findings suggest that there may be some common pathophysiological alterations associated with depressive susceptibility in these subgroups, irrespective of patients' primary clinical diagnoses.

In a recent magnetic resonance imaging (MRI) study carried out by our group, we characterized a pattern of brain structural alterations in a large series of OCD patients involving significant reductions of gray matter volume in the medial frontal gyrus (Mdfg), the medial orbitofrontal cortex (mOFC) and the left insulo-opercular region, together with relative volume increases in the ventral striatum and anterior cerebellum (Pujol et al., 2004). In this particular study, no relationship was found between brain alterations in OCD patients and the severity of depressive symptomatology at the time of scanning, assessed by total Hamilton Depression Rating Scale score (HAM-D) (Hamilton, 1960), although we did not

* Corresponding author. Department of Psychiatry, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona 08907, Spain. Fax: +34 93 2607658.

E-mail address: ncardoner@csub.scs.es (N. Cardoner).

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com).

specifically study the association between patients' history of lifetime depression and brain volumetric measurements.

Current epidemiological and clinical evidence suggests that OCD and MDD appear to co-occur in three major comorbidity patterns: (i) where OCD occurs first; (ii) where there is a concurrent onset of both OC and MDD symptoms; and (iii) where depression precedes the onset of OC symptoms (Demal et al., 1993). Thus, it is possible that our previous assessment of OCD patients' depressive symptom severity using HAM-D scores may have failed to represent the actual incidence of MDD comorbidity. Therefore, in the current study, we conducted a region-of-interest (ROI) analysis to test the extent to which lifetime history of MDD may contribute to the previously described structural alterations in OCD (Pujol et al., 2004). We also extended our assessment by performing exploratory voxelwise analyses to investigate a possible association of MDD comorbidity with alterations in other brain areas and networks outside these regions.

Methods

Subjects

Seventy-two patients with OCD (32 women; mean±SD age of 29.8±10.5 years; range 18–60 years) and 72 control subjects (32 women, 30.1±10.2 years, range 18–57 years), corresponding to the sample previously described (Pujol et al., 2004), were assessed in this study. Patients and control subjects were equivalent in the demographic variables of age, sex, and handedness (11 left-handed subjects per group) assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971; see Table 1).

The OCD group consisted of community outpatients consecutively recruited to our research program according to DSM-IV criteria for OCD and the absence of relevant medical, neurological and other major psychiatric diseases. Comorbid anxious and depressive symptoms were not considered as an exclusion criterion, provided that OCD was the principal clinical diagnosis (i.e., the main reason, at time of inclusion, to seek medical assistance). No patient met criteria for Tourette's syndrome or showed psychoactive drug abuse during a period of 12 months or longer. Patient diagnosis was independently confirmed by two senior psychiatrists using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinician Version (First et al., 1997). Control subjects of similar sociodemographic background also underwent a detailed assessment of their family and medical history and a structured psychiatric interview to exclude psychiatric disorders using the guidelines of Shtasel et al. (1991).

Patient OC symptomatology at the time of scanning was rated using the Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (YBOCS) and a clinician-rated YBOCS symptom checklist (Goodman et al., 1989). Lifetime depressive symptoms were also determined with the SCID-I Clinical Version (First et al., 1997). Twenty-six patients showed past history of major depressive disorder (MDD), and in nine of them MDD preceded the onset of OCD. In addition, seven OCD patients without a significant past history of MDD fulfilled criteria for a major depressive episode at the time of scanning. A total of 33 OCD patients were considered in the OCD with MDD group and 39 OCD patients without lifetime MDD were included in the OCD without MDD group (OCD alone). After complete description of the study to the subjects, written informed consent was obtained.

MRI acquisition and processing

A 60-slice 3-D spoiled gradient-recalled T1-weighted MRI was acquired for each subject in the sagittal plane using a 1.5-Tesla scanner (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Acquisition parameters were: TR 40 ms, TE 4 ms, pulse angle 30°, field of view 26 cm, matrix size 256×192 pixels, and section thickness between 2.4 and 2.6 mm. Total acquisition time was 8 min and 13 s. Post-acquisition data were transferred to a Microsoft Windows platform running MATLAB version 6.5 (The MathWorks Inc, Natick, MA) and Statistical Parametric Mapping software (SPM99; The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England).

Following visual inspection of the MRI volumes for potential incidental findings or image artifacts, data were prepared for analysis using the optimized preprocessing strategy proposed by Good et al. (2001). Informed by our previous results (Pujol et al., 2004), this procedure was focused on subjects' gray matter volumes, and involved several automated processes, including (i) the creation of a gray matter study-specific template with the brain images of all the subjects (patients and controls) included in the study; (ii) segmentation of whole-brain native space images into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF); (iii) optimal normalization (with linear and non-linear deformations) of gray matter segments to their tissue specific template to transform images into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard stereotaxic space (including reslicing images to a final voxel size of 1.5 mm³); (iv) modulation of all voxel values by the Jacobian determinants derived from the normalization step (i.e. to restore volumetric information lost through spatial transformations); and (v) image smoothing with a 12-mm full width at half maximum (FWHM) isotropic Gaussian Kernel. An expanded description of each image preprocessing step is provided in Pujol et al. (2004).

Statistical analysis

To assess potential differences in the sociodemographic and clinical characteristics of the patient and control groups, we used the one-way ANOVA, Student's *t* and χ^2 tests implemented in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 12.0 (see Table 1). In the same way, global gray matter volumes, obtained from the non-normalized gray matter images, were compared by univariate analysis of co-variance (ANCOVA), with gender, age, and the quadratic and cubic expansions of age (to control for potential non-linear effects of age) as confounding covariates.

Analyses of regional volumetric measurements were carried out using the following three approaches:

1. To examine the contribution of lifetime MDD on the pattern of previously detected brain structural alterations in OCD, we performed a selective region of interest (ROI) volumetric analysis using SPM99 and the additional MarsBaR toolbox (Brett et al., 2002). Specifically, we compared differences in the gray matter volume of six ROIs between the three study groups; OCD with lifetime MDD, OCD alone and healthy subjects, with gender, age, and the quadratic and cubic expansions of age as confounding covariates. ROIs were defined *a priori* from the six primary clusters that we previously reported as showing significant volumetric alterations in OCD patients versus healthy subjects (Pujol et al.,

Table 1
Demographical and clinical data of three groups

Demographic and clinical variable	Normal control subjects (<i>n</i> = 72)		OCD alone (<i>n</i> = 39)		OCD with lifetime MDD (<i>n</i> = 33)		Statistical value ^a (<i>p</i> value) ^b
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	30.13	10.23	26.12	8.49	30.13	10.23	3.74 (.026)
Age of onset of OCD (years)	na	na	16.81	5.86	17.21	5.93	.80 (.778)
Duration of illness (years)	na	na	10.26	8.13	16.15	12.04	5.96 (.027)
HAM-D	na	na	10.23	3.87	15.57	5.54	43.5 (<.0001)
Y-BOCS score (global)	na	na	25.56	7.8	28.15	6.2	2.36 (.129)
Y-BOCS score (obsessions)	na	na	13.56	3.31	14.27	3.28	.83 (.366)
Y-BOCS score (compulsions)	na	na	12.00	5.19	13.87	4.21	2.77 (.100)
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Gender distribution (females)	32	44.4	15	38.5	17	51.5	.61 (.540)
Handedness (left-handers)	11	15.3	6	15.4	5	15.2	.011 (.100)
			OCD alone (<i>n</i> = 39)		OCD with lifetime MDD (<i>n</i> = 33)		
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>OCD symptoms</i> ^c							
Symmetry and ordering			12	30.8	10	30.3	0.002 (.966)
Hoarding			10	25.6	6	18.2	0.575 (.448)
Contamination and cleaning			13	33.3	18	54.5	3.280 (.095)
Aggressive and Checking			26	66.7	23	69.7	0.076 (.783)
Sexual and religious			11	28.2	6	18.2	0.996 (.318)
<i>Treatment status</i>							
Previous SRIs trials completed							135 (.987)
Never treated			3	7.7	2	6.1	–
One previous SRIs trial			10	25.6	9	27.3	–
Two previous SRIs trial			11	28.2	10	30.3	–
Three or more previous SRIs trial			15	38.5	12	36.4	–
Previous low dose antipsychotic use			4	10.3	8	24.2	2.517 (.128)
Complete behavioral therapy protocol			22	56.4	19	57.6	0.010 (1)
Previous treatment with ECT			0	0	1	3.0	1.198 (.458)
Previous treatment with experimental TMS			5	12.8	5	15.2	0.081 (1)
Stable medication use at time of MRI							0.160 (.997)
Medication free (>4 weeks)			10	25.6	8	24.2	–
Clomipramine hydrochloride			14	35.9	11	33.3	–
Fluoxetine or fluvoxamine			7	17.9	6	18.2	–
Phenelzine sulfate			1	2.6	1	3.0	–
Clomipramine with fluoxetine			7	17.9	7	21.2	–

OCD, obsessive compulsive disorder.

MDD, major depressive disorder.

HAM-D; Hamilton rating scale for depression.

Y-BOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale.

na, not applicable.

ECT, electroconvulsive therapy.

TMS, transcranial magnetic stimulation.

MRI, magnetic resonance imaging.

^a Two-sample *t* test for continuous variables, χ^2 test for categorical variables.

^b Two-tailed.

^c Dimensions from Mataix-Cols et al. (1999).

2004). As the volume of each ROI was represented by the voxel values within each region, these were summarized by extracting the 1st eigenvariate, a measure that accounted for most of the variance in this defined set of voxels. Three of these ROIs, which were located in the mOFC, MdFG and left posterior insula, corresponded to areas where we observed absolute decreases in gray matter volume, whereas the other three ROIs, corresponding to areas of relative gray matter

increases (after controlling for global gray matter volume), were located in the anterior cerebellum, and in the left and right ventral striatal areas. Between-groups comparisons were reported as significant with a threshold of $p < .05$, corrected for the multiple comparisons performed over the six ROIs.

2. In a *post-hoc* analysis, we assessed for interregional correlations between the volume of the ROI significantly related to MDD (see Results section below) and the other gray matter regions. The 1st

eigenvariate of the ROI was introduced as the predictor regressor in an SPM anatomical correlation analysis, controlling for global gray matter volume, introduced as a nuisance covariate.

- Finally, to explore for potential abnormalities of the OCD with a lifetime MDD group in other brain areas beyond the six ROIs described above, we conducted an additional whole-brain voxel-based morphometry (VBM) assessment using SPM99. We used a conjunction analysis to examine brain regions where volumetric differences occurred in OCD patients with lifetime MDD compared to both OCD alone and healthy subjects. The minimum t -statistic of the two comparisons (OCD with lifetime MDD vs. OCD alone, and OCD with lifetime MDD vs. healthy subjects) was used to assess significance (Friston et al., 2005; Nichols et al., 2005). Gender, age, and the quadratic and cubic expansions of age were included as nuisance variables in the analysis.

In voxelwise analyses (analyses 2 and 3 of the above), findings were reported as significant with a threshold of $p < .05$ corrected for the multiple comparisons performed over the whole gray matter volume. Nevertheless, results were also explored at a less conservative threshold of $p < .001$ uncorrected for multiple comparisons. SPM spatial coordinates of these voxelwise analyses were finally translated into the standard Talairach space using a non-linear transformation of SPM99 space to Talairach space (Brett, 2006). Although new versions of the SPM software have been developed, we used SPM99 to ensure an easier interpretation of the results here presented considering the ones previously reported with the same sample of subjects (Pujol et al., 2004), thus attempting to avoid possible confusion due to a change in the software version.

Results

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of all three subjects groups. The three groups differed significantly in age, but did not differ in their gender ratio or handedness. OCD patients with lifetime MDD were older than patients with OCD alone. These patients also showed greater depressive symptom at the time of scanning (HAM-D scores) and had a longer illness duration. There were no significant differences between the two patient groups on total YBOCS score, presence of obsessive or compulsive symptoms, or their severity or treatment status.

Global gray matter volume

A univariate ANCOVA, controlling for gender, age, and the quadratic and cubic expansions of age, demonstrated a significant group effect on global gray matter volume ($F=3.66$; $p=.028$). OCD patients with lifetime MDD showed smaller global gray matter volumes compared to healthy controls (mean=717; SD=79 ml in OCD with MDD patients; mean=763; SD=78 ml in control subjects; $F=6.66$; $p=.012$), but not in comparison with patients with OCD alone (mean=758; SD=80 ml). No differences were found between patients with OCD alone and healthy control subjects.

Contribution of lifetime MDD on OCD-related brain structural alterations

Findings from the ROI-driven analysis are reported in Table 2. As anticipated, both OCD groups showed significant alterations of regional gray matter volumes compared to control subjects in the six

Table 2
Summary of ROI analyses statistics

Regions of interest	OCD with lifetime ($n=33$) MDD vs. Controls ($n=72$)	OCD alone ($n=39$) vs. Controls ($n=72$)	OCD with lifetime MDD ($n=33$) vs. OCD alone ($n=39$)
t (p value)			
<i>Absolute volume decreases</i>			
mOFC	5.69 (<.001)	3.06 (.004)	2.40 (.03)
MdFG	4.67 (<.001)	3.99 (<.001)	0.75 (n.s.)
Insulo-opercular cortex	5.23 (<.001)	3.31 (.002)	1.80 (n.s.)
<i>Relative volume increases</i>			
Anterior cerebellum	3.87 (<.001)	3.82 (<.001)	0.20 (n.s.)
Left ventral striatum	4.07 (<.001)	3.82 (<.001)	0.80 (n.s.)
Right ventral striatum	4.49 (<.001)	2.80 (.01)	1.57 (n.s.)

The p values are corrected over the analyzed regions of interest.

OCD, obsessive compulsive disorder.

MDD, major depressive disorder.

mOFC, medial orbitofrontal cortex.

MdFG, medial frontal gyrus.

ROIs. Additionally, we observed a significant and specific reduction of the gray matter volume of the mOFC in OCD patients with lifetime MDD compared to those without. No further differences in the other ROI volumes were seen between these two groups of patients.

Correlations of mOFC volume with other brain regions

To examine for potential structural networks involving the mOFC in the three study groups, we performed SPM anatomical correlation analyses. Such analyses indicated that in patients with OCD alone, the volume of mOFC was positively correlated with the volume of the rostral anterior cingulate cortex (ACC) (peak correlation at Talairach x, y, z : -2, 42, 14 mm; $t=6.44$; corrected $p < .05$, see Fig. 1). Conversely, for OCD patients with lifetime MDD, mOFC volume was positively correlated with a cluster of voxels located more anterior and dorsal in the MdFG (peak correlation at Talairach x, y, z : -2, 48, 25 mm; $t=5.93$; corrected $p < .05$; see Fig. 1). Another positive correlation was also observed for this group between the mOFC and the right anterior insula (peak correlation at Talairach x, y, z : 47, 16, -11 mm; $t=6.33$; corrected $p < .05$; see Fig. 2). Finally, OCD patients with lifetime MDD also showed a negative correlation between mOFC volume and the right amygdala–parahippocampal region (peak correlation at Talairach x, y, z : 20, -1, -22 mm; $t=5.12$; corrected $p < .05$; see Fig. 3). No significant interregional correlations with the mOFC were observed for the healthy control subjects.

Other brain regions implicated in OCD with MDD

Additional voxelwise analyses were conducted to explore whether other brain regions might distinguish OCD patients with MDD from patients with OCD alone and healthy controls. A conjunction analysis indicated that regional gray matter volumes of OCD patients with lifetime MDD were reduced compared to the other two groups in three primary clusters: one involving the left parahippocampal area (peak correlation at Talairach x, y, z : -29, -18, -27 mm; $t=4.04$; see Fig. 4), extending to the fusiform gyrus, and two clusters respectively located in the right (peak correlation at

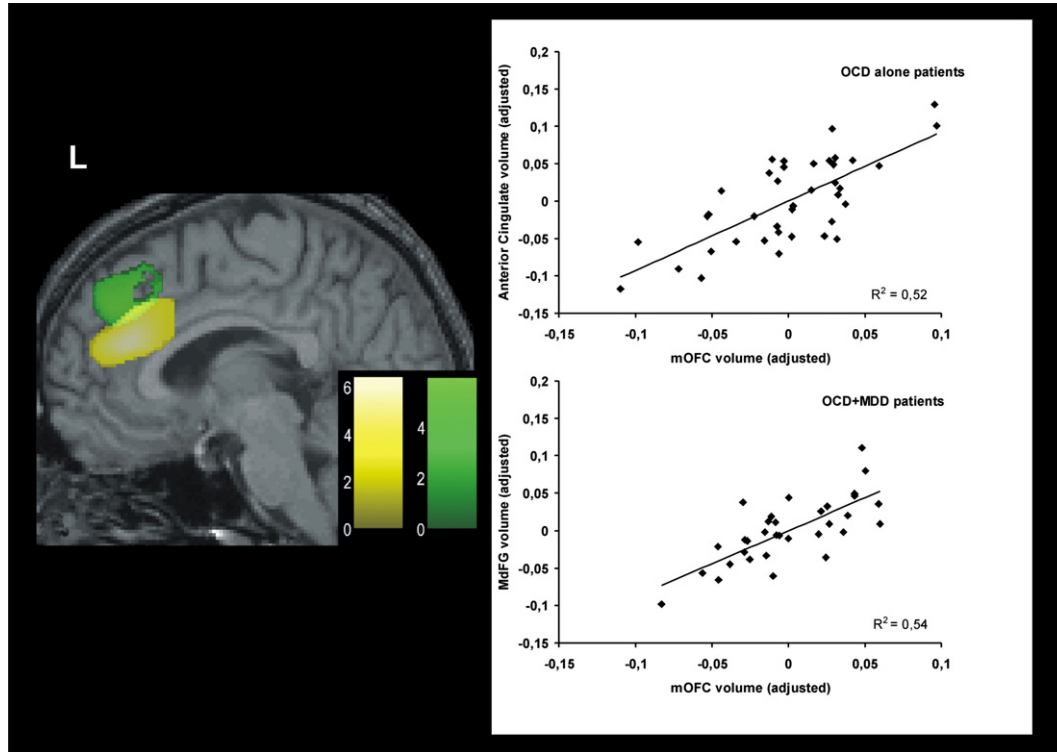


Fig. 1. Statistical parametric map of the positive correlation between the mOFC and the rostral anterior cingulate cortex in patients with OCD alone (yellow), and the MdFG in OCD patients with MDD comorbidity (green). Voxels below $p < .001$ (uncorrected) are displayed. L, left.

Talairach x, y, z : 29, 54, -17 mm; $t=3.50$; see Fig. 4) and left (peak correlation at Talairach x, y, z : -41, 51, -12 mm; $t=3.41$; see Fig. 4) lateral orbitofrontal cortices. These differences were significant at a less conservative whole-brain uncorrected threshold of $p < .001$.

All the above analyses were repeated controlling for potential confounding variables and no relevant changes were observed in the results. Confounding variables included handedness, illness duration and comorbidity pattern (OCD onset before MDD, and OCD onset after MDD). In relation to the depression status (past history of depression vs. first episode at the moment of scanning),

although the main results remained unaltered after controlling for this factor, in a post-hoc analysis we detected a significant volume reduction in the left lateral orbitofrontal cortex in OCD with past history of MDD ($n=26$) ($t=2.7$; $p=.011$) compared to those patients suffering their first MDD episode ($n=7$).

Discussion

Our primary finding was that OCD patients with a lifetime history of MDD showed a more pronounced volume reduction in

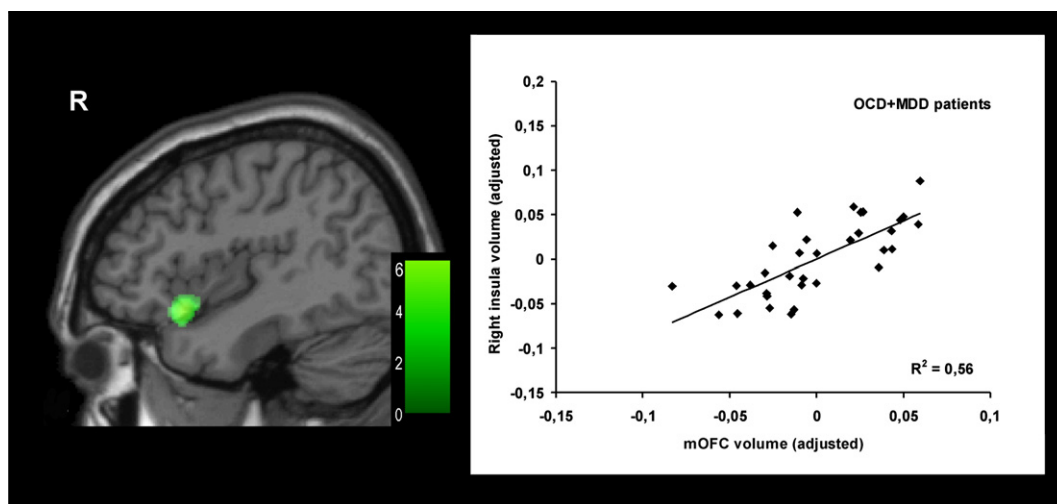


Fig. 2. Statistical parametric map of the positive correlation between the mOFC and right insula in OCD patients with MDD comorbidity. Voxels below $p < .001$ (uncorrected) are displayed. R, right.

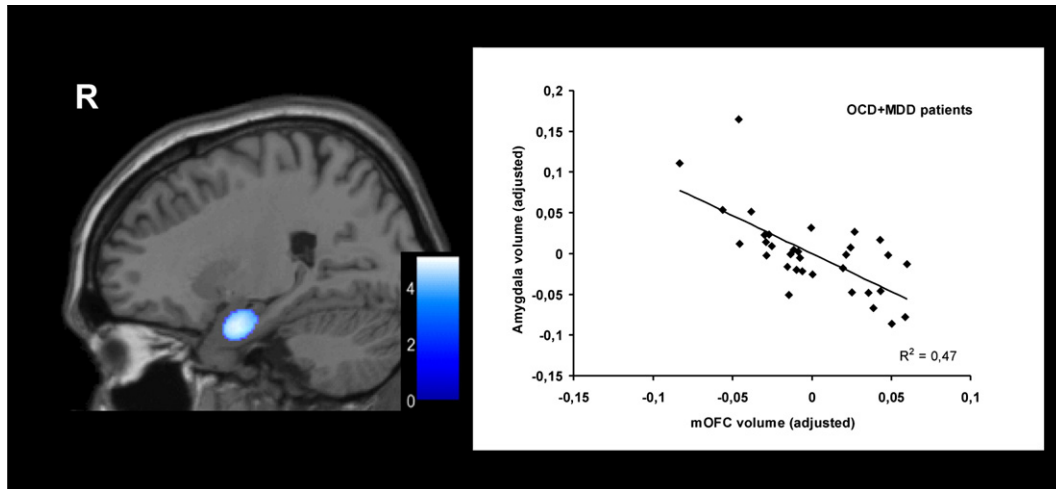


Fig. 3. Statistical parametric map of the negative correlation between the mOFC and gray matter volume of the right amygdala–parahippocampal region in OCD patients with MDD comorbidity. Voxels below $p < .001$ (uncorrected) are displayed. R, right.

the mOFC. Interestingly, gray matter volume of the OFC showed an abnormal pattern of correlations with other relevant brain areas, involving the MdFG, insula and parahippocampal–amygdala complex in OCD patients with lifetime MDD, and the rostral anterior cingulate cortex in patients with OCD alone.

Dysfunction of the mOFC has been hypothesized in a range of neurological and psychiatric disorders, which is supported by lesion and neuroimaging studies (Zald and Kim, 2001). To this end, mOFC alterations have been documented in mood and anxiety disorders (Bremner et al., 2002; Drevets, 2000; Rauch et al., 1997), schizophrenia (Crespo-Facorro et al., 2001; Pantelis et al., 2003), personality and neurodevelopmental disorders (Berlin et al., 2005; Girgis et al., 2001), as well as substance abuse disorders (Goldstein and Volkow, 2002; Lubman et al., 2004). Collectively, these data suggest that the mOFC appears to be a region of common pathophysiological vulnerability in disorders characterized by, among other features, significant emotional dysfunction.

In OCD patients specifically, neuroimaging studies have reported reduced volumes of the mOFC (Pujol et al., 2004; Szeszko et al., 1999) as well as altered functional activity (Rauch et al., 1994; Mataix-Cols et al., 2004) and functional connectivity of this region (Harrison et al., 2006). However, in keeping with the above discussion, Rauch et al. (1997) proposed that abnormal functional activation of the mOFC might be relatively non-specific to OCD and generalizable across a variety of anxiety disorders, particularly in response to anxiety-provoking challenges.

Our current findings suggest a common alteration of mOFC gray matter volume in OCD patients with and without MDD, but where the presence of comorbid depression had an additive effect of augmenting this pattern of volumetric reduction. This finding appears to be consistent with neuroimaging studies of primary depression, where prominent alterations of the mOFC have been reported, including reduced structural volume (Bremner et al., 2002; Lacerda et al., 2004), reduced basal metabolic activity and perfusion in severe patients (Drevets, 2000; Mayberg et al., 1994), and blunted functional responsiveness of this region following psychological and pharmacological challenges (Bremner et al., 2003; Liotti et al., 2002). Similarly, this appears to be in line with other neuroimaging studies of MDD and MDD comorbidity in

OCD, where common alterations linked to depressive symptomatology have been reported (Baxter et al., 1989; Saxena et al., 2001).

Anatomical alteration in the OFC region, therefore, may be considered a marker of psychiatric illness that is particularly prominent when OCD and MDD co-occur in the same patients. Nevertheless, our correlation analysis may well suggest a different role for OFC changes in the pathophysiology of OCD and comorbid depression. Taken together, the observed interregional correlations appear to support the notion that psychiatric disorders, in general, evolve from dysfunction of distributed brain systems rather than distinct alterations (Aouizerate et al., 2004; Crespo-Facorro et al., 2001; Drevets, 2000; Goldstein and Volkow, 2002).

OCD patients without MDD showed a positive structural correlation of mOFC volume and the rostral division of the ACC. Both regions have been consistently implicated in functional imaging studies of OCD over the past decade (Rauch et al., 1994) and have become central to most pathophysiological models of this illness (Aouizerate et al., 2004). Evidence from cognitive neuroscience also implicates a role for both regions in higher-order behavioral processes such as complex decision making, emotional self-awareness and action monitoring (Paus, 2001; Gusnard et al., 2001). Action monitoring, in particular, appears to have certain phenomenological relevance in explaining aspects of OC symptomatology and, in recent studies of OCD patients, has been linked to functional alterations of the rostral ACC and OFC regions (Maltby et al., 2005; Ursu et al., 2003). Thus, extending our previous study (Pujol et al., 2004), this observation of a structural interrelationship between the mOFC and rostral ACC provides additional support for a relevant medial–frontal contribution to OCD (Yücel et al., 2007).

In OCD patients with lifetime MDD, mOFC volume showed a differential pattern of regional correlations involving the medial prefrontal cortex, insula and parahippocampal–amygdala complex. Specifically, we observed a positive correlation of mOFC volume with the medial prefrontal cortex, a brain region that has become increasingly implicated in functional imaging studies of emotion processing, including a role in the voluntary regulation of mood, as well as the emotional appraisal of self and others (Teasdale et al., 1999; Gusnard et al., 2001; Phan et al., 2005). In patients with

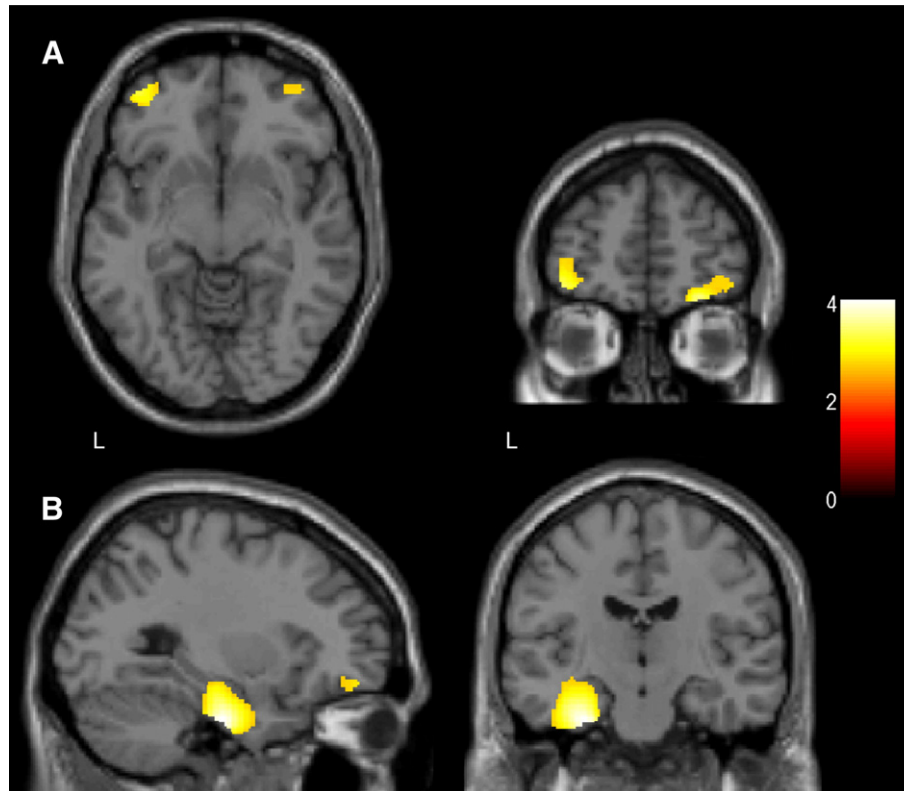


Fig. 4. Statistical parametric map showing regions with reduced gray matter volumes in OCD patients with MDD, involving (A) right and left lateral orbitofrontal cortices and (B) left parahippocampal area. Voxels below $p < .001$ (uncorrected) are displayed. L, left.

MDD, reduced activation of the medial prefrontal cortex has been linked to impaired capacity for emotional self-awareness and emotional stability (Liotti et al., 2002), while preserved activity in this region has been proffered as a functional marker of good treatment response (Saxena et al., 2003) and endophenotype for resilience to mood disorders (Kruger et al., 2006).

We observed a positive correlation between the mOFC and the right insular cortex, which is also supported by their well-known anatomical connectivity profile (Ongur and Price, 2000). Functional imaging studies of healthy subjects have linked activation of the right insula to aspects of negative emotional processing, such as the perception of sadness and disgust as well as anxiety (Phillips et al., 2003). Several functional and structural neuroimaging studies have reported selective changes of the insular region in patients with OCD (Mataix-Cols et al., 2004; Phillips et al., 2000; Pujol et al., 2004) and MDD (Beauguard et al., 2006; Cardoner et al., 2003; Davidson et al., 2003). Those insula alterations specifically related to OFC alterations may perhaps be more relevant in the context of OCD with comorbid MDD.

Finally, we found that mOFC volume was negatively correlated with gray matter volume of the right amygdala–parahippocampal region in OCD patients with MDD. Studies of non-human primates have characterized strong bidirectional projections and functional modulation between the amygdala and ventromedial prefrontal regions (Paus, 2001), which has, in part, been confirmed by human neuroimaging studies and linked to negative emotion perception and affect (Phillips et al., 2003). Our observation of a negative volumetric association between these regions may fit with recent evidence for an altered functional coupling of the amygdala–ventromedial prefrontal regions in individuals with a higher genetic

susceptibility to depression (Pezawas et al., 2005; Heinz et al., 2005), as well as findings of an inverse correlation between OFC and amygdala activity in patients with depression in PET studies (Drevets, 2000). Our finding may suggest some role for an altered OFC–right amygdala relationship in the development of lifetime depression in patients with OCD. Nevertheless, the specific mechanisms mediating this process will need to be elucidated, given that in some ROI-focused studies (Szeszko et al., 1999), OCD patients showed volumetric reduction in both the amygdala and OFC, as did the subgroup of patients with prominent aggressive obsessions and checking compulsions in our previous voxelwise study (Pujol et al., 2004).

The data derived from our study suggest that additional structures could contribute to MDD comorbidity in OCD. We detected a tendency to gray matter volume reduction in the right and left lateral OFC and left parahippocampal region. Such findings are in concordance with several studies suggesting a relevant role of these regions in emotion regulation and MDD pathophysiology (Zald and Kim, 2001; Bremner et al., 2002; Drevets, 2000; Lacerda et al., 2004). Indeed, reduced metabolic activity in the left hippocampal area has specifically been related to MDD–OCD comorbidity (Saxena et al., 2001).

There are some methodological limitations to this study that should be considered. Firstly, we have not used the latest version of the SPM software, which introduces some modifications in the segmentation algorithm (Ashburner and Friston, 2005). Although we cannot rule out the possibility that this may have affected the accuracy of our results, we preferred to avoid any confounding effects due to a change in the software version and ensure a straightforward interpretation of the results in relation with our

previously reported data (Pujol et al., 2004). Secondly, the relatively high slice thickness used in the present study may have limited the spatial resolution of our findings. Furthermore, the study groups reported here were not strictly matched in terms of the number of subjects in each group, age distribution, and illness duration. We have attempted to minimize this limitation by accounting for subjects' age and gender in all statistical comparisons, although this is obviously not as ideal as having strictly matched groups. We also included patients with a different MDD clinical status (i.e., past history, current or first episode) in the OCD and MDD groups. A differential effect of MDD status over brain structure cannot be totally excluded, as suggested by prior studies (Lacerda et al., 2004). Indeed, we found a more pronounced volume reduction in left lateral OFC in OCD patients with a past history of MDD compared to those with a first current MDD episode. Although we found no differences in treatment status between both patient groups, including the number of previous trails of antidepressants, the use of antipsychotics or physic treatments, an influence of treatment history on our volumetric findings cannot be definitively excluded (Gilbert et al., 2000; Lieberman et al., 2005). Finally, our study is limited to a sample of patients with OCD as their primary diagnosis and, thus, our findings could be extended or complemented by future studies including MDD patients without OCD comorbidity.

In summary, our findings support existing evidence suggesting a non-specific involvement of the mOFC in the pathophysiology of a range of neuropsychiatric disorders, including OCD. Comorbid depression in OCD appears, primarily, to have an additive effect on gray matter volume alterations in OCD patients, including a more pronounced volumetric reduction in the mOFC and a more diffuse pattern of abnormal structural covariances with other limbic and paralimbic regions. These brain structural alterations could impair emotional regulation and increase the risk or diathesis for major depression.

Acknowledgments

This study was supported in part by the Fondo de Investigación Sanitaria (Grants No.00/0226 and PI020102), the Fundació La Marató TV3, the Direcció General de Recerca de la Generalitat de Catalunya (Grants No. 1999SGR-328 and 2000XT-43) and by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, Red de Enfermedades Mentales (REM-TAP Network). Dr. Harrison is supported by a NHMRC Training Award (I.D. 400420).

We thank Gerald Fannon, PhD, for revising the manuscript.

References

- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P., 2004. Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog. Neurobiol.* 72, 195–221.
- Ashburner, J., Friston, K., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851.
- Baxter Jr., L.R., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotto, J.C., Guze, B.H., Selin, C.E., Gerne, R.H., Sumida, R.M., 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 243–250.
- Bauregard, M., Paquette, V., Levesque, J., 2006. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *NeuroReport* 17, 843–846.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., Iversen, S.D., 2005. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 162, 2360–2373.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L.H., Charney, D.S., 2002. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol. Psychiatry* 51, 273–279.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Ng, C.K., Vermetten, E., Nazeer, A., Oren, D.A., 2003. Regional brain metabolic correlates of alpha-methylparatyrosine-induced depressive symptoms: implications for the neural circuitry of depression. *JAMA* 289, 3125–3134.
- Brett, M.A., 2006. The MNI Brain and the Talairach Atlas. MRC Cognition and Brain Sciences Unit. Available at <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach> Accessed May 23, 2007.
- Brett, M.A., Anton, J.L., Valabregue, R., Poline, J., 2002. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *NeuroImage* 16, 497 (abstract).
- Cardoner, N., Pujol, J., Vallejo, J., Urretavizcaya, M., Deus, J., Lopez-Sala, A., Benlloch, L., Menchón, J.M., 2003. Enlargement of brain cerebrospinal fluid spaces as a predictor of poor clinical outcome in melancholia. *J. Clin. Psychiatry* 64, 691–697.
- Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 2001. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 286, 427–435.
- Davidson, R.J., Irwin, W., Anderle, M.J., Kalin, N.H., 2003. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am. J. Psychiatry* 160, 64–75.
- Demal, U., Lenz, G., Mayrhofer, A., Zapotoczky, H.G., Zitterl, W., 1993. Obsessive–compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. *Psychopathology* 26, 145–150.
- Drevets, W.C., 2000. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry* 48, 813–829.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B., 1997. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version. American Psychiatric Press, Washington.
- Friston, K.J., Penny, W.D., Glaser, D.E., 2005. Conjunction revisited. *NeuroImage* 25, 661–667.
- Gilbert, A.R., Moore, G.J., Keshavan, M.S., Paulson, L.A., Narula, V., Mac Master, F.P., 2000. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive–compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 449–456.
- Girgis, R.R., Minshew, N.J., Melhem, N.M., Nutche, J.J., Keshavan, M.S., Hardan, A.Y., 2001. Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 41–45.
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., 2002. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 159, 1642–1652.
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14, 21–36.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989. The Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1006–1011.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E., 2001. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 4259–4264.
- Hamilton, M., 1960. Diagnosis and rating scale for depression. *Br. J. Psychiatry* 3, 76–79.
- Harrison, B.J., Yucel, M., Shaw, M., Kyrios, M., Maruff, P., Brewer, W.J., Purcell, R., Velakoulis, D., Strother, S.C., Scott, A.M., Nathan, P.J., Pantelis, C., 2006. Evaluating brain activity in obsessive–compulsive disorder: preliminary insights from a multivariate analysis. *Psychiatry Res.* 147, 227–231.
- Heinz, A., Braus, D.F., Smolka, M.N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D.,

2005. Amygdala–prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat. Neurosci.* 8, 20–21.
- Kruger, S., Alda, M., Young, L.T., Goldapple, K., Parikh, S., Mayberg, H.S., 2006. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am. J. Psychiatry* 163, 257–264.
- Lacerda, A.L., Keshavan, M.S., Hardan, A.Y., Yorbik, O., Brambilla, P., Sassi, R.B., Nicoletti, M., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Soares, J.C., 2004. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 55, 353–358.
- Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe, R.S., Green, A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M., HGDH Study Group, 2005. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 361–370.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., McGinnis, S., Brannan, S.L., Jerabek, P., 2002. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 159, 1830–1840.
- Lubman, D.I., Yücel, M., Pantelis, C., 2004. Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction* 99, 1491–1502.
- Maltby, N., Tolin, D.F., Worhunsky, P., O’Keefe, T.M., Kiehl, K.A., 2005. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal–striatal circuits in obsessive–compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 24, 495–503.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., Baer, L., 1999. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive–compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 156, 1409–1416.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M.J., Speckens, A., Phillips, M.L., 2004. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 564–576.
- Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W., Wagner Jr., H.N., 1994. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J. Nucl. Med.* 35, 929–934.
- Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T., Poline, J.B., 2005. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *NeuroImage* 25, 653–660.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Ongur, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex* 10, 206–219.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Wood, S.J., Suckling, J., Phillips, L.J., Yung, A.R., Bullmore, E.T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., McGuire, P.K., 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361, 281–288.
- Paus, T., 2001. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev., Neurosci.* 2, 417–424.
- Perugi, G., Akiskal, H.S., Pfanner, C., Presta, S., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Lensi, P., Ravagli, S., Cassano, G.B., 1997. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive–compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 46, 15–23.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., 2005. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate–amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 8, 828–834.
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Moore, G.J., Uhde, T.W., Tancer, M.E., 2005. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 57, 210–219.
- Phillips, M.L., Marks, I.M., Senior, C., Lythgoe, D., O’Dwyer, A.M., Meehan, O., 2000. A differential neural response in obsessive–compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol. Med.* 30, 1037–1050.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception: I. The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54, 504–5014.
- Pigott, T.A., L’Heureux, F., Dubbert, B., Bernstein, S., Murphy, D.L., 1994. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J. Clin. Psychiatry* 55, 15–27 (Suppl).
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Mechón, J.M., Deus, J., Vallejo, J., 2004. Mapping structural brain alterations in obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 720–730.
- Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., 1992. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 15, 743–758.
- Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C., Savage, C.R., Fischman, A.J., 1994. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive–compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 62–70.
- Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Fischman, A.J., Jenike, M.A., 1997. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol. Psychiatry* 42, 446–452.
- Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Alborzian, S., Ho, M.K., Maidment, K.M., Huang, S.C., Wu, H.M., Au, S.C., Baxter Jr., L.R., 2001. Cerebral metabolism in major depression and obsessive–compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol. Psychiatry* 50, 159–170.
- Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Zohrabi, N., Maidment, K.M., Baxter, L.R., 2003. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive–compulsive disorder versus major depression. *Am. J. Psychiatry* 160, 522–532.
- Shtasel, D.L., Gur, R.E., Mozley, P.D., Richards, J., Taleff, M.M., Heimberg, C., Gallacher, F., Gur, R.C., 1991. Volunteers for biomedical research: recruitment and screening of normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 1022–1025.
- Szeszko, P.R., Robinson, D., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Lencz, T., Ashtari, W., H., Boger, B., 1999. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 913–919.
- Teasdale, J.D., Howard, R.J., Cox, S.G., Ha, Y., Brammer, M.J., Williams, S.C., Checkley, S.A., 1999. Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am. J. Psychiatry* 156, 209–215.
- Ursu, S., Stenger, V.A., Shear, M.K., Jones, M.R., Carter, C.S., 2003. Overactive action monitoring in obsessive–compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol. Sci.* 14, 347–353.
- Yücel, M., Harrison, B.J., Fornito, A., Wood, S.J., Wellard, R.M., Clarke, K., Pujol, J., Kyros, M., Phillips, M., Pantelis, C., 2007. Functional and spectroscopic alterations of the medial frontal cortex in obsessive–compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 946–955.
- Zald, D.H., Kim, S.W., 2001. The orbitofrontal cortex. In: Salloway, S.P., Malloy, P.F., Duffy, J.D. (Eds.), *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness*. Am Psychiatr Press, Washington, pp. 33–70.

3.3. ESTUDI 2: OBJECTIUS I RESULTATS

3.3.1. Objectius

3.3.1.1. Estudiar quins factors neuroestructurals estan relacionats amb la clínica, l'evolució i la resposta al tractament en el trastorn depressiu major (TDM) amb característiques malenconioses.

3.3.1.2. Estudiar quins factors neuroestructurals estan relacionats amb el curs longitudinal del TDM amb característiques malenconioses.

3.3.2. Resultats

3.3.2.1. Els pacients diagnosticats de depressió malenconiosa mostren reduccions de substància gris (SG) a l'ínsula esquerra i un increment de la substància blanca (SB) a l'àrea del tegment superior del tronc de l'encèfal. Els pacients homes mostren una disminució de SG al tàlem dret i els pacients d'edat avançada mostren una reducció en la SB periventricular. La reducció de volum en l'ínsula, l'hipocamp i l'escorça parietal lateral de l'hemisferi esquerre es relaciona amb una recuperació més lenta un cop iniciat el tractament.

3.3.2.2. La SB de l'àrea del tegment superior del tronc de l'encèfal va mostrar una evolució temporal diferencial entre els pacients depressius i els controls sans,

mostrant una disminució de volum en els primers i un increment en els segons. El decrement de SG en ambdues ísules es relaciona amb el número de recaigudes durant el seguiment.

3.3.3. Publicació

C Soriano-Mas, R Hernández-Ribas, J Pujol, M Urretavizcaya, J Deus, B Harrison, H Ortiz, M López-Solà, JM Menchón, N Cardoner. Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Structural Brain Alterations in Melancholic Depression. Biological Psychiatry 2011; 69:318-325

Factor d'impacte = 8,674.

JCR 2010 = 1r quartil, 1r decil, número 4/128 (Psiquiatria).

Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Structural Brain Alterations in Melancholic Depression

Carles Soriano-Mas, Rosa Hernández-Ribas, Jesús Pujol, Mikel Urretavizcaya, Joan Deus, Ben J. Harrison, Hector Ortiz, Marina López-Solà, Josep M. Menchón, and Narcís Cardoner

Background: Whole-brain imaging approaches may contribute to the characterization of neuroanatomic alterations in major depression, especially in clinically homogenous patient groups such as those with melancholic features. We assessed brain anatomic alterations, both cross-sectionally and longitudinally, in patients with melancholic depression using a whole-brain voxel-wise approach.

Methods: Whole-brain magnetic resonance images were collected from a relatively aged sample of 70 consecutively recruited major depressive disorder inpatients with melancholic features and from a group of 40 healthy control subjects. All patients were clinically followed for at least 2 years, and a subset of 30 depressive patients and 20 control subjects were rescanned after a 7-year period. Imaging data were analyzed with voxel- and tensor-based morphometry techniques.

Results: Melancholic patients showed gray matter reductions in the left insula and white matter increases in the upper brainstem tegmentum. Male patients showed gray matter decreases in the right thalamus, and periventricular white matter reductions were specifically observed in older patients. Volume decreases in the left insula, hippocampus, and lateral parietal cortex predicted a slower recovery after treatment initiation. In longitudinal assessment, white matter of the upper brainstem tegmentum showed a different temporal evolution between groups. Additionally, bilateral gray matter reductions in the insulae were associated with the number of relapses during follow-up.

Conclusions: Structural alterations were identified in regions potentially related to relevant aspects of melancholia pathophysiology. Longitudinal analyses indicated region-specific interactions of baseline alterations with age as well as a significant association of clinical severity with focal changes occurring over time.

Key Words: Major depressive disorder, melancholia, neuroanatomy, neuroimaging, structural magnetic resonance imaging (MRI), voxel-based morphometry

Magnetic resonance imaging (MRI) studies have reported brain anatomic abnormalities in patients with major depressive disorder (MDD), most typically volumetric reductions, although results have been notably heterogeneous in the identification of affected structures. According to recent summaries (1–3), volumetric reductions of the hippocampus, basal ganglia, orbitofrontal cortex, and anterior cingulate cortex, particularly its subgenual division, are the most reliable findings. However, there are also reports of nonsignificant findings for such regions (4–6), whereas other studies have reported volumetric reductions in areas such as the amygdala (7), insula (8), and thalamus (9).

Inconsistency in the identification of brain structural alterations in MDD may be partially explained by the fact that most studies have focused on a certain number of structures selected a priori, as opposed to providing comprehensive whole-brain analyses. Addi-

tionally, there has been significant variability in terms of the clinical profile of the assessed patients. Such variability may have prevented the identification of anatomic changes in particular subgroups because different phenotypes of the disorder are likely to be associated with different neuropathologic alterations (10). In this context, the assessment of clinically homogeneous samples using a whole-brain imaging approach may offer a more comprehensive characterization of the anatomic alterations associated with MDD.

Melancholic depression is a relatively homogenous subtype of MDD characterized by anhedonia, psychomotor disturbances, feelings of guilt, early awakening, diurnal variation, and anorexia (11). It has also been related to specific neurobiological correlates such as cortisol dysregulation and alterations in sleep patterns (12). Reports of structural brain alterations in melancholic depression have been few in number, including overlapping results with those of general MDD samples, such as reduced hippocampal volumes (13), and also other findings such as enlargement of cerebrospinal fluid (CSF) spaces surrounding the sylvian fissure (14). Nevertheless, alterations in other gray or white matter regions may be expected because core features of melancholia (e.g., anhedonia, psychomotor retardation, or hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis) have been related to abnormalities in distributed brain systems such as “cortico-striatal loops” (15,16) or monoaminergic pathways linking the brainstem nuclei and limbic structures (12,17). However, to date, no studies in melancholic patients have employed an exploratory whole-brain voxelwise approach.

Another relevant feature of melancholia is its interaction with age. As a group, patients with melancholic depression have a later onset of illness compared with nonmelancholic samples (18). Furthermore, certain clinical (i.e., psychomotor disturbances) (19) and neuropathologic (i.e., subgenual cortex dysfunction) (6) alterations of melancholic depression are more prominent in older patients. This interaction suggests that some of the pathologic features of melancholia may be “degenerative” in nature, because of an accu-

From the Institut d'Alta Tecnologia— Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (CS-M, RH-R, JP, JD, HO, ML-S, NC), Centre Radiològic Computeritzat Hospital del Mar; Human Pharmacology and Neurosciences (CS-M), Fundació Institut Municipal d'Investigació Mèdica; Department of Psychiatry (RH-R, MU, JMM, NC), Hospital Universitari Bellvitge; Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (JP); Department of Clinical and Health Psychology (JD), Autonomous University of Barcelona; and Clinical Sciences Department (ML-S), University of Barcelona; Networking Research Center on Mental Health (MU, JMM, NC), Barcelona, Spain; and Melbourne Neuropsychiatry Centre (BJH), Department of Psychiatry, the University of Melbourne, Australia. Address correspondence to Carles Soriano-Mas, Ph.D., Institut d'Alta Tecnologia—PRBB, CRC Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, Barcelona 08003, Spain; E-mail: csoriano@crccorp.es.

Received Jan 14, 2010; revised Jul 28, 2010; accepted Jul 29, 2010.

mulation of pathogenic insults throughout a patient's life (20). Longitudinal imaging approaches may be optimal for testing this hypothesis because they allow for the assessment of relationships between measures of clinical severity (e.g., number of relapses) and anatomic changes observed over time. Such studies also allow examining interactions between illness and age-related brain structural alterations, especially when long follow-up periods are employed.

The initial aim of this study was to assess brain anatomic alterations in a large sample of melancholic patients compared with a group of control subjects of similar age and gender in the context of a whole-brain voxelwise approach. Gender-specific and age-related alterations in brain anatomy were specifically evaluated, as well as correlations with clinical data. A subset of participants was followed up 7 years after the initial imaging examination. This analysis allowed us to make a further assessment of the potential interaction between anatomic changes and age and to study the relationship between anatomic alterations and illness severity (i.e., number of relapses between scans).

Methods and Materials

Subjects

We assessed 70 MDD patients (41 female) consecutively recruited from the Mood Disorders Unit of the Bellvitge University Hospital. All but three patients were right-handed according to the Edinburgh Inventory (21). The group comprised patients with a current depression episode fulfilling DMS-IV criteria for MDD with melancholic features and who required hospital admission for treatment. Patient diagnosis was independently confirmed by two senior psychiatrists (MU and NC) using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (22). MDD severity was assessed with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (23). Upon inclusion, all patients had a HAM-D score higher than 18. This was a sample of relatively old patients (mean \pm SD age = 61.56 \pm 9.68 years, Table 1), although only 16 subjects (22.9% of the sample) had late-onset MDD (> 60 years), and the mean age at disorder's onset was 51.11 \pm 12.57 years (Table 2). Exclusion criteria included the presence or past history of other Axis I diagnoses, presence or past history of neurologic or other serious medical conditions (including dementia), abnormal MRI upon visual inspection, or any contraindication to MRI scanning. The presence of hypertension or diabetes mellitus Type 2 (DM-II) was not considered as an exclusion criterion. Specifically, 17 patients had hypertension (24.3% of the sample), and four patients had DM-II (5.7% of the sample). In any case, we excluded subjects with evidence of ischemic tissue damage in the MRI to avoid including cases of cardiovascular etiology.

Forty control subjects (23 female) from the same sociodemographic environment were selected. These subjects (one left-handed) were of similar age and gender as the patients (Table 1).

Control subjects were selected according to guidelines established by Shtasel *et al.* (24). A detailed medical history was recorded for each subject, and a structured interview was administered to detect subjects who fulfilled exclusion criteria (presence or past history of any Axis I or Axis II diagnosis, presence or past history of neurologic or other relevant medical conditions, abnormal MRI upon visual inspection, or any contraindication to MRI scanning). The percentage of control subjects with hypertension was 27.5% (11 subjects) and with DM-II was 7.5% (3 subjects).

All patients were clinically followed for at least 2 years through contact with the Mood Disorders Unit. During this period, no prodromal signs of dementia were detected, and a positive response to antidepressant treatment was observed. A subset of participants (30 patients and 20 control subjects) was rescanned approximately 7 years (mean 84.72 months, range 78–90 months) after the first MRI. Table S1 (see Supplement 1) details the reasons for follow-up discontinuation over this 7-year period. One-sample *t* tests and chi-square tests confirmed that original and follow-up samples did not differ on any sociodemographic variable (Table 1). For patients, the original and follow-up samples differed only in the "time to remission" of the clinical episode upon inclusion (Table 2).

Informed consent was obtained from all subjects after detailed description of the study, and the study was approved by the local ethics committee and performed according to ethical standards of the Declaration of Helsinki.

MRI Acquisition and Preprocessing

Subjects were scanned with a 1.5-T scanner (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) at baseline and follow-up to obtain a 60-slice three-dimensional spoiled gradient recoil sequence in the axial plane (repetition time 40 msec, echo time 4 msec, pulse angle 30°, field of view 26 cm, matrix size 256 \times 192 pixels, in-plane resolution 1.02 mm², and section thickness 2.5 mm). Imaging data were processed on a Microsoft Windows platform using technical computing software (MATLAB ver. 7; Mathworks, Natick, Massachusetts) and Statistical Parametric Mapping (SPM2; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom).

Data Preprocessing for Cross-Sectional Analyses. Image preprocessing was performed with the VBM2 toolbox (25). First, we obtained study-specific template and prior images following procedures described elsewhere (26). Given the unequal number of subjects in our samples, 40 randomly selected patients and the 40 control subjects were used in this first step. Second, native-space MRIs were segmented into gray matter, white matter and CSF and optimally normalized to their tissue specific template. During this process, images were resliced to a final voxel size of 1 mm³. The Jacobian determinants derived from the spatial normalization were used to modulate image voxel values to restore volumetric information (27). Finally, images were smoothed with a 12-mm full width at half maximum isotropic Gaussian kernel, which allows for parametric statistical testing in unbalanced designs (28).

Table 1. Sociodemographic Characteristics of the Study Samples

	Original Sample		Follow-Up Sample	
	Patients (<i>n</i> = 70) Mean \pm SD (Range)	Controls (<i>n</i> = 40) Mean \pm SD (Range)	Patients (<i>n</i> = 30) Mean \pm SD (Range)	Controls (<i>n</i> = 20) Mean \pm SD (Range)
Age at Inclusion	61.56 \pm 9.68 (37–82)	59.23 \pm 7.09 (49–76)	59.13 \pm 8.01 (44–73)	58.80 \pm 6.30 (49–71)
Age at Second MRI	—	—	66.57 \pm 8.20 (51–81)	65.30 \pm 6.34 (55–78)
Gender, F, <i>n</i> (%)	41 (58.6)	23 (57.5)	16 (53.3)	11 (55.0)
Left-Handed, <i>n</i> (%)	2 (2.9)	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)

No significant differences were observed between groups in any of the variables. F, female; MRI, magnetic resonance imaging scan.

Table 2. Clinical Characteristics of Melancholic Patients

	Original Sample (n = 70) Mean ± SD (Range)	Follow-Up Sample (n = 30) Mean ± SD (Range)	Statistical Value ^a (p Value)
Age at Onset of MDD	51.11 ± 12.57 (17–78)	49.87 ± 10.64 (28–70)	−0.64 (0.53)
Duration of Illness, Years	10.45 ± 10.08 (0–40)	9.27 ± 9.92 (0–33)	−0.65 (0.52)
Number of Previous Episodes	3.07 ± 4.13 (1–27)	3.27 ± 4.09 (1–21)	0.26 (0.79)
HAM-D 17 Score at Inclusion	28.60 ± 7.63 (18–51)	28.03 ± 8.33 (18–51)	−0.37 (0.71)
Core Subscale (Items 1–3, 7, 8)	11.44 ± 2.98 (4–17)	11.13 ± 3.17 (5–17)	−0.53 (0.6)
Maier Subscale (Items 1, 2, 7–10)	12.22 ± 3.66 (6–21)	11.77 ± 4.07 (6–21)	−0.61 (0.55)
Retardation Subscale (Items 1, 7, 8, 14)	8.41 ± 2.21 (4–15)	8.40 ± 2.43 (4–15)	−0.02 (0.98)
Somatization Subscale (Items 10–13, 15, 17)	9.12 ± 3.15 (3–17)	9.07 ± 3.43 (4–17)	−0.08 (0.93)
Time to Remission, Days	58.48 ± 46.82 (8–180)	42.56 ± 31.89 (9–180)	−2.73 (0.011)
HAM-D Score at Second MRI	—	2.60 ± 4.5 (0–18)	—
Number of Episodes Between Scans	—	1.90 ± 2.11 (0–7)	—
Time of Treatment at Inclusion, Years	2.74 ± 3.71 (0–20)	3.52 ± 4.85 (0–20)	0.88 (0.39)
No. of Treatment Strategies at Inclusion	1.89 ± 1.69 (0–5)	1.53 ± 1.52 (0–5)	−1.28 (0.21)
Time of Treatment Between Scans, Years	—	6.74 ± 1.47 (1.5–8.5)	—
No. of Treatment Strategies Between Scans	—	2.03 ± 2.745 (0–14)	—
	n (%)	n (%)	
Treatment Status			
Stable Medication (> 4 weeks) at Time of First MRI			1.39 (0.96)
Medication-Free	20 (28.6%)	7 (23.3%)	
Imipramine	17 (24.3%)	8 (26.7%)	
SSRI	10 (14.3%)	6 (20%)	
Venlafaxine	3 (4.3%)	1 (3.3%)	
Clomipramine	2 (2.9%)	1 (3.3%)	
Imipramine with Others ^b	7 (10%)	4 (13.3%)	
SSRI with Others ^b	1 (1.4%)	0 (0%)	
Clomipramine with Others ^b	2 (2.9%)	0 (0%)	
Other Antidepressants ^b	8 (11.4%)	3 (10%)	
Stable Medication (> 4 weeks) at Time of second MRI			—
Medication-Free	—	4 (13.3%)	
Imipramine	—	6 (20%)	
SSRI	—	3 (10%)	
Venlafaxine	—	3 (10%)	
Imipramine with Others ^b	—	8 (26.7%)	
SSRI with Others ^b	—	1 (3.3%)	
Venlafaxine with Others ^b	—	2 (6.7%)	
Other Antidepressants ^b	—	3 (10%)	

HAM-D 17, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; MDD, major depressive disorder; MRI, magnetic resonance imaging; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

^aFollow-up sample compared to original sample (one-sample *t* test for continuous variables, chi-square test for categorical variables). Bold indicates statistical significance.

^bOther antidepressants: mianserine, mirtazapine, doxepine, maprotiline, nortriptyline, or amitriptyline.

Data Preprocessing for Longitudinal Analyses. Our longitudinal analyses were intended to assess volume-modulated image segments. To this aim, we used a combination of tensor-based morphometry (29–31) and optimized voxel-based morphometry VBM for longitudinal data (32,33). Because optimized VBM requires image segmentation to be performed in native space and independently from spatial normalization, which is not possible in SPM versions beyond SPM2, we used this version of the software. In addition, because tensor-based morphometry involves a high-dimensional deformation between baseline and follow-up images and CSF segmentation is less accurate than gray and white matter segmentation, our analyses were focused solely on gray and white matter segments. Image preprocessing is summarized as follows:

1. After coregistration of follow-up to baseline examinations, the high-dimensional deformation field that would warp follow-up images to their respective baseline scan was estimated.
2. Raw images were segmented into gray and white matter tissues in native space. In this step, we introduced an additional

bias field correction to each image pair to account for intensity nonuniformities in baseline compared with follow-up acquisitions (33).

3. The high-dimensional deformation field from Step 1 was applied to the follow-up gray and white matter segments, which were additionally modulated by the Jacobian determinants of the high-dimensional deformation fields.
4. Baseline images were normalized to their tissue specific template, and the same normalization parameters were applied to the previously warped follow-up images. All images were modulated by the Jacobian determinants derived from this normalization.
5. Baseline and follow-up images were smoothed with a 12 mm full width at half maximum isotropic Gaussian kernel.

Data Analysis

Cross-Sectional Study. Global gray and white matter volumes were obtained from the original nonnormalized images and com-

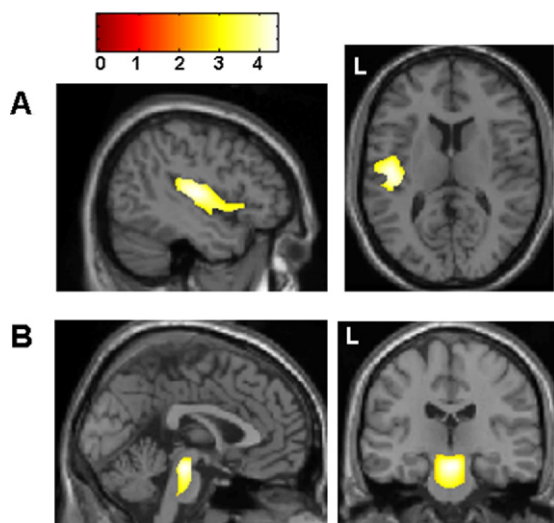


Figure 1. Regions of gray and white matter volume change in patients with melancholic depression superimposed on selected slices of a normalized brain. **(A)** Gray matter volume reductions in left posterior insular cortex (peak at $x, y, z = -50, -15, 8$; $t = 5.14$; $p_{(FWEcorrected)} = .006$). **(B)** White matter volume increases in the upper brainstem tegmentum (peak at $x, y, z = 1, -23, -19$; $t = 5.55$; $p_{(FWEcorrected)} = .001$). Voxels with $p < .001$ (uncorrected) are displayed. Color bar represents t value. L, left hemisphere.

pared between groups with independent samples t tests in SPSS (ver. 15). Voxelwise regional volume differences were studied with SPM tools. Between-group comparisons were conducted separately for gray and white matter. In these analyses, global tissue volume (gray or white) was included as a nuisance covariate. Gender effects were assessed in a four group (male–female/patients–control subjects) SPM whole-brain analysis with age and global tissue volume as confounders. Age effects were first assessed considering age as a continuous variable and later considering four groups of subjects (young–old/patients–control subjects, splitting the subjects according to the mean age of the group), with gender and global tissue volume as confounders. The relationship between findings from these analyses with clinical variables was examined in SPSS by performing Pearson’s correlations between volumetric values (average of the voxel values within the significant cluster) and clinical measurements. Within SPM, exploratory voxelwise correlation analyses were also performed to test for significant associations between regional volumes and clinical variables introducing the clinical variable as a regressor of interest and global tissue volume as a nuisance covariate.

Longitudinal Study. We firstly studied the longitudinal evolution of the gray and white matter regions found to be altered in the cross-sectional analysis by extracting the average of the values within the cluster of significant voxels from baseline and follow-up images. Within SPSS, we performed a mixed-model analysis of variance with group (patient or control) as the independent predictor and time point (baseline or follow-up) as the intrasubject measurement. Main effects and interactions were evaluated. Second, voxelwise interactions between “group” and “time-point” were studied within SPM performing paired comparisons to assess whether greater tissue contraction or expansion between both time points occurred in patients relative to control subjects. The variables “time between scans” and global tissue volume were introduced as nuisance covariates. Finally, within the patient group, we assessed for correlations between volumetric longitudinal changes (follow-up voxel values minus baseline) and clinical variables. These difference

images were analyzed by linear regression in SPM with the clinical variable of interest as a regressor of interest and “time between scans” as nuisance covariate.

For SPM analyses, significance thresholds were set at $p < .05$ (family-wise corrected for multiple comparisons). However, to allow a comprehensive results assessment, if no voxels survived this exacting threshold, data were also explored at $p < .001$ (uncorrected). For the purpose of displaying results, a significance threshold of $p < .001$ (uncorrected) was used in all cases. In post hoc SPSS analyses, the statistical threshold was set at $p < .05$. Anatomic mapping was assisted using the automated anatomical labeling SPM toolbox (34).

Results

Global Volume Measurements

There were no significant differences in global gray and white matter volumes between patients and controls (see Supplement 1, Table S2).

Cross-Sectional Analyses

Patients showed a significant gray matter volume reduction in left posterior insula (Figure 1A) and a white matter volume increase in the upper brainstem tegmentum, at the level of midbrain and rostral pons (Figure 1B; see also Supplement 1, note 1). These findings did not interact with gender or age.

Gender-Specific and Age-Related Effects

Male MDD patients exhibited a gray matter reduction in the right thalamus (Figure 2A) that was not observed in female patients. Assessment of group \times age interactions revealed no significant findings, although when subjects were split in two subgroups (young and old), a significant reduction in periventricular white matter was specifically observed in old MDD patients (Figure 2B). In a post hoc analysis, we observed that white matter content in this cluster was inversely related to CSF volume in the anterior horn of

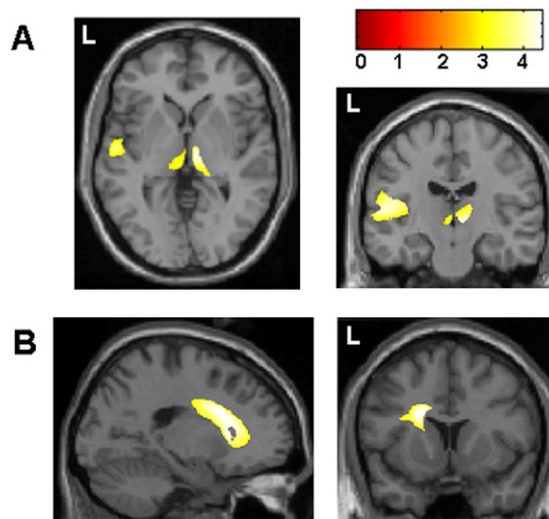


Figure 2. Regions of interaction between group and gender and between group and age superimposed on selected slices of a normalized brain. **(A)** Gray matter volume reductions in the right thalamus of male major depressive disorder (MDD) patients (at the level of the ventral posteromedial and the centromedian nuclei, peak at $x, y, z = 10, -18, 0$; $t = 4.79$; $p_{(FWEcorrected)} = .019$). **(B)** White matter volume reduction in periventricular white matter surrounding the anterior horn of the left lateral ventricle of old MDD patients (peak at $x, y, z = -19, 11, 27$; $t = 4.68$; $p_{(FWEcorrected)} = .024$). Voxels with $p < .001$ (uncorrected) are displayed. Color bar represents t value. L, left hemisphere.

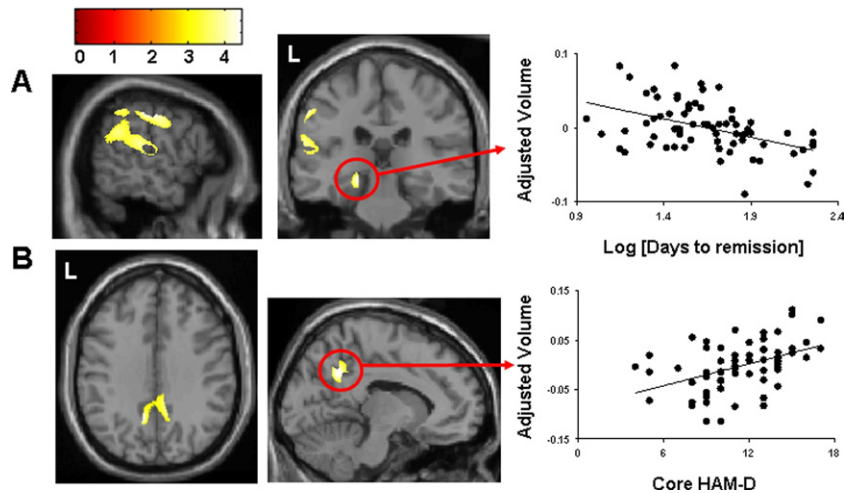


Figure 3. Correlations in melancholic patients of gray matter volume with days to remission after treatment initiation (log transformed) and core Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) symptoms superimposed on selected slices of a normalized brain. **(A)** Cluster of correlation between regional gray matter volume and log (days to remission) located in the left postcentral (peak at $x, y, z = -56, -19, 42; t = 4.50; r = -.48$) and supramarginal (peak at $x, y, z = -62, -48, 26; t = 4.07; r = -.45$) gyri (left) and in left hippocampus (peak at $x, y, z = -18, -27, -11; t = 4.33; r = -.47$; middle). The plot of the correlation between hippocampal volume and log (days to remission) is displayed on the right. **(B)** Cluster located in the posterior cingulate-precuneus region (peak at $x, y, z = -10, -55, 35; t = 4.83; r = .48$) displayed on axial (left) and sagittal slices (middle). The plot of the correlation between regional volume and core HAM-D symptoms is displayed on the right. Voxels with $p < .001$ (uncorrected) are displayed. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere.

the left lateral ventricle (peak at $x, y, z = -4, 20, 2; t = 4.02; r = -.64; p < .0001$). These findings did not interact with the presence of hypertension or DM-II.

Clinical Correlations

Correlations of brain alterations with clinical data showed a significant negative relationship between left insula volume and the number of days to symptom remission after treatment initiation (log transformed, $r = -.39; p = .001$). Further VBM regression analyses (at $p < .001$, uncorrected), showed that “days to symptom remission” was also negatively correlated with the volume of three gray matter regions: the left postcentral and supramarginal gyri and the left hippocampus (Figure 3A). In addition, core symptoms of the HAM-D scale were positively correlated with gray matter volume in the left posterior cingulate (Figure 3B). No further correlations between regional volumes and clinical data, including “global HAM-D score,” “number of previous episodes,” and “time treated with antidepressants,” were observed.

Longitudinal Analyses

Left insula volume was not significantly different between the two scan points [$F(1,46) = 3.84; p = .06$] in either patients or control subjects [interaction: $F(1,46) = 1.78; p = .19$]. In contrast, white matter volume of the upper brainstem tegmentum showed a different evolution between groups, with a volume decrease between scans in patients and a volume increase in control subjects (Figure 4; see also Supplement 1, note 2).

Whole-brain analyses assessing for “group by time point” interactions revealed that, at $p < .001$ (uncorrected), patients showed a greater gray matter reduction between scan points in the right lingual and the left caudal middle temporal gyri (Supplement 1, Figure S1). Voxelwise correlations between longitudinal volume changes and clinical variables revealed that the number of relapses between scans was correlated with gray matter volume reductions in the right middle occipital gyrus and the insular cortices bilaterally. We also observed a positive correlation with white matter volume in the arcuate fasciculus (Figure 5; see also Supplement 1, Table S3).

Discussion

We used a whole-brain imaging approach to characterize structural brain alterations in a large series of melancholic patients and identified regional volumetric alterations in gray and white matter. The most significant alterations were identified in regions not commonly assessed in studies of general MDD samples (i.e., insula and brainstem). Nevertheless, as discussed subsequently, such changes may relate to the clinical and neurobiological features of melancholia. We also described gender- and age-specific abnormalities and noted that the

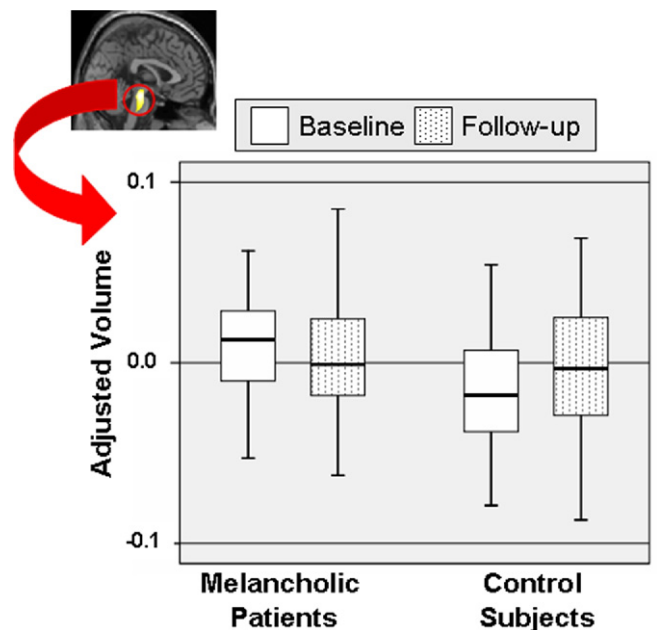


Figure 4. Box plot depicting white matter volume in the upper brainstem tegmentum in baseline and follow-up acquisitions in melancholic patients and control subjects. Interaction between group and time-point was significant at $F(1,46) = 11.69; p = .001$.

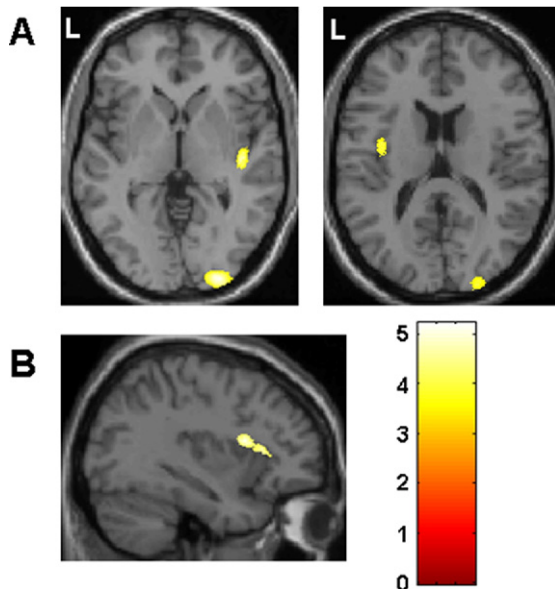


Figure 5. Regions of correlation between longitudinal gray and white matter volume change and number of depression episodes between scans superimposed on selected slices of a normalized brain. **(A)** Regions of gray matter decrease between scans correlated with the number of depression episodes were located in the right middle occipital gyrus (left and right images), in the right insula (left), and in the left insula (right). **(B)** The region of white matter increase between scans correlated with the number of depressive episodes was located in the superior longitudinal fasciculus. Voxels with $p < .001$ (uncorrected) are displayed. Color bar represents t value. L indicates left hemisphere.

volume of specific limbic and neocortical areas correlated with clinical measures. Our longitudinal study identified region-specific interactions with age, as well as an association between the number of relapses between scans and volume changes over time.

Cross-Sectional Findings

The left posterior insula was significantly reduced in melancholic patients. The role of posterior insula in mood state has been described in functional neuroimaging studies, which have reported hyperactivity in the posterior part of the insula both in response to sadness induction and in depressed subjects scanned at rest (35). In conjunction with other limbic and paralimbic structures such as the amygdala or the ventral anterior cingulate gyrus, it has been proposed that the insula participates in the identification of the emotional significance of stimuli, in the production of affective states, and in autonomic response regulation (36). The posterior insula processes somatosensory and interoceptive input from parietal cortex and thalamic relay nuclei (37,38), regions that were also related to melancholia in our study. In depressive patients, interoceptive alterations have been frequently reported, including alterations in nociception (39), interoceptive awareness (40) and body perception (41), as well as a number of somatic complaints (42), which, interestingly, seem to be particularly prevalent in melancholic depression (43). Importantly, our findings, like prior research (8,14), suggest that structural abnormalities may be lateralized to the left insula. Considering the suggested role of the insula as primary interoceptive cortex (38), this is indeed significant because the left insula is a major recipient of parasympathetic input (44). Combined with the fact that left hemisphere lesions enhance sympathetic autonomic arousal and corticosterone response to stress (45), such a finding suggests that an imbalance between the left and right insular control of autonomic and endocrine function may

contribute to the increased stress response observed in melancholia (12,17). The relative success of vagal nerve stimulation in normalizing hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic depression (46) would appear to support such notions.

We also observed a volumetric increase in the white matter of the upper brainstem tegmentum. This region contains the fibers of the reticular activating system and several nuclei such as the pontine and midbrain raphe, the alteration of which is central to monoaminergic hypotheses of depression (47). In addition, this region also contains the parabrachial nucleus, the main integration site of interoceptive input in the upper brainstem (38), and neurons from this area are critically involved in regulating CRH secretion through bidirectional connections to the hypothalamus and limbic system (12,48). Structural alterations in this region have been previously reported in MDD, although the variety of measures reported (increased T2-relaxation time (49), reduced echogenicity (50), and increased mean diffusivity) (51) cannot be easily interpreted. Similarly, the precise meaning of the white matter increase reported here is not evident. Nonetheless, it is interesting to consider the highly protracted cycle of myelination in this region, with active myelination extending up to 70 to 80 years of age (52). If we consider myelination to be a marker of tissue maturation associated with neural activity (53,54), it is plausible that such structural changes may have a functional origin. Indeed, hyperactivity in the pons has been related to symptom severity in MDD (55).

Gender-Specific and Age-Related Effects

Male patients exhibited a volume decrease in the right thalamus. More precisely, the alteration was located in the region of the ventral posteromedial and the centromedian nuclei, which receive input from the upper brainstem and have been related to interoceptive processing and arousal, respectively (38,56). The ventral posteromedial nucleus projects interoceptive information to the posterior insula, thus establishing a link between the upper brainstem and insular findings discussed earlier and suggesting an alteration of central interoceptive circuitry in melancholia. Additionally, alterations in the arousal system may be tentatively related to the sleep-cycle disturbances typically described in melancholia (12), a symptom more frequently observed in men (57). At present, there is no clear explanation regarding the specificity of these findings to male MDD patients, although gender-related structural alterations are common in general MDD samples (3).

Age effects were observed as a volume reduction in periventricular white matter specific to older patients. Although we excluded patients with MRI evidence of ischemic tissue damage and neither the presence of hypertension nor DM-II was associated with this finding, it may reflect insidious white matter pathology, which in late-life depression is normally of vascular origin (58). Such frontal white matter abnormalities, in the region of premotor transcallosal connections (59), may partially account for the psychomotor disturbances typically observed in older melancholic patients (19).

Clinical Correlations

Melancholic patients with smaller left hippocampal volumes took longer to show symptomatic improvement after treatment initiation. This finding agrees with reports of increased treatment responsiveness in MDD patients with larger hippocampal volumes (60,61). This association was also observed in the left posterior insula and left postcentral and supramarginal gyri, two regions providing primary and secondary somatosensory input to the posterior insula (37). Regarding clinical severity, core HAM-D symptoms were positively associated with posterior cingulate volume. Although this was a somewhat unexpected finding, there are some

precedents in the literature of enlarged posterior cingulate in MDD (62), which may be related to alterations in default-mode network activity recently reported in depression (63).

Longitudinal Findings

Our analysis of the longitudinal evolution of baseline alterations revealed that increased upper brainstem white matter content in melancholic patients was followed by a volumetric decrease at follow-up, which contrasts with the relative white matter increase between scans observed in control subjects. Considering the myelination cycle of the upper brainstem tegmentum (52), this finding could be interpreted as an accelerated aging pattern of this region in melancholia, reinforcing the notion that some abnormalities of the melancholic brain interact with aging.

The interaction between brain alterations and aging was also evident in our longitudinal voxelwise analysis, which revealed two regions of different volumetric evolution between groups. Caudal middle temporal gyrus alterations may relate to the functional abnormalities observed in this region during the cognitive generation of negative affect in MDD (64), whereas lingual gyrus findings fit with the impairment shown by depressive patients in filtering irrelevant visual information (65). In general MDD samples, however, other authors have described a greater number of regions showing an abnormal ratio of volume change over time (33). Beyond differences in sample selection, such a discrepancy might be explained by the fact that, in our study, the effects of normal aging may have overshadowed anticipated effects of depressive illness. Furthermore, at follow-up, our patients were in partial or full remission of symptoms, and longitudinal gray matter volume reductions are normally expected to be higher in nonremitted patients (33). Nevertheless, longitudinal volume decreases in occipital and insular regions were found to be significantly correlated with the number of relapses between scans. The existence of such correlations may support the notion of a “degenerative” basis to brain volumetric changes in melancholia (20). It should, however, be emphasized that such an interpretation may only partially account for our findings, because baseline insular volume was not correlated with the number of previous depression episodes and followed the same pattern of atrophy across time as that seen in control subjects. Nor is the finding of a positive correlation between the number of relapses and the volume of the left arcuate fasciculus likely to be of a “degenerative” origin.

Our study does have certain limitations. First, tissue segmentation may have been affected by the relatively large slice thickness and the use of nonisotropic voxels. This slice thickness was used because, owing to the long-term follow-up nature of the study, MRI data were obtained some years ago using a sequence with putatively poorer tissue contrast than inversion recovery-prepared sequences obtained with multichannel head coils currently used in most VBM studies. Secondly, it is possible that antidepressant treatment may have influenced the reported volumetric measurements, although we did not detect any significant association with time under treatment. In addition, the selection of follow-up samples was limited by factors such as the subjects' general health condition and willingness to repeat MRI examinations. Notwithstanding this, original and follow-up samples differed only in one of the clinical variables assessed. Finally, because we did not recruit a sample of nonmelancholic MDD patients, our results cannot be considered exclusive to melancholic depression. Such a comparison would be a helpful complement to our findings.

In conclusion, this study reports anatomic findings that may complement previous results from general MDD samples. The use of a whole-brain approach and the clinical homogeneity of the sample assessed here allowed us to identify structural abnormalities that are

potentially related to relevant aspects of melancholia pathophysiology, although other findings may better account for general features of MDD. We have also identified gender-specific abnormalities and provided data emphasizing the importance of assessing interactions with age to characterize brain alterations fully in melancholia. Interestingly, the reported data may well support the notion of a degenerative nature of some of the alterations found in melancholic patients.

This study was supported in part by the Fondo de Investigación Sanitaria (Grant No. PI030010) and the Centro de Investigación en Red de Salud Mental, Instituto de Salud Carlos III, Spain. ML-S is supported by Grant No. AP2005-0408 from the Ministry of Education and Science of Spain. BJH is supported by a National Health and Medical Research Council of Australia Clinical Career Development Award (Grant No. ID 628509). We thank Gerald Fannon for revising the original manuscript.

All authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Supplementary material cited in this article is available online.

- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008): Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 10:1–37.
- Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009): Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 30:3719–3735.
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M (2009): Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 117:1–17.
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004): Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:952–959.
- Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer J, Wilson T, *et al.* (1995): Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52:747–755.
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, *et al.* (2004): Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry* 9:393–405.
- Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998): Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9:2023–2028.
- Takahashi T, Yücel M, Lorenzetti V, Tanino R, Whittle S, Suzuki M, *et al.* (2010): Volumetric MRI study of the insular cortex in individuals with current and past major depression. *J Affect Disord* 121:231–238.
- Vasic N, Walter H, Höse A, Wolf RC (2008): Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 109:107–116.
- Savitz JB, Drevets WC (2009): Imaging phenotypes of major depressive disorder: Genetic correlates. *Neuroscience* 164:300–330.
- Leventhal AM, Rehm LP (2005): The empirical status of melancholia: Implications for psychology. *Clin Psychol Rev* 25:25–44.
- Antonijevic IA (2006): Depressive disorders—is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology* 31:1–15.
- Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, *et al.* (2005): Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry* 186:197–202.
- Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Urrutavizcaya M, Deus J, Losilla JM, *et al.* (2002): CSF spaces of the sylvian fissure region in severe melancholic depression. *Neuroimage* 15:103–106.
- Austin MP, Mitchell P (1995): The anatomy of melancholia: Does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychol Med* 25:665–672.
- Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C, Phillips JG (1998): Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull* 47:297–310.
- Gold PW, Chrousos GP (2002): Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 7:254–275.

18. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B (1986): Validity of familial subtypes of primary unipolar depression. Clinical, demographic, and psychosocial correlates. *Arch Gen Psychiatry* 43:1090–1096.
19. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, Mitchell P (2001): The differential impact of age on the phenomenology of melancholia. *Psychol Med* 31:1231–1236.
20. Savitz J, Drevets WC (2009): Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 33:699–771.
21. Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
22. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1997): *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
23. Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62.
24. Shtasel DL, Gur RE, Mozley PD, Richards J, Taleff MM, Heimberg C, *et al.* (1991): Volunteers for biomedical research. Recruitment and screening of normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 48:1022–1025.
25. Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry, University of Jena (Germany). Available at: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>. Accessed June 14, 2010.
26. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, Vallejo J (2004): Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61:720–730.
27. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21–36.
28. Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, Friston KJ (2002): Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17:1027–1030.
29. Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézange F, Viader F, de la Sayette V, *et al.* (2005): Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study. *Neuroimage* 27:934–946.
30. Kipps CM, Duggins AJ, Mahant N, Gomes L, Ashburner J, McCusker EA (2005): Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington disease: A tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:650–655.
31. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM (2007): Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 62:894–900.
32. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004): Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311–312.
33. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, *et al.* (2008): Depression-related variation in brain morphology over 3 years: Effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 65:1156–1165.
34. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, *et al.* (2002): Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15:273–289.
35. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, *et al.* (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156:675–682.
36. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003): Neurobiology of emotion perception. I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54:504–514.
37. Augustine JR (1996): Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22:229–244.
38. Craig AD (2003): Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 13:500–505.
39. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP (2008): Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry* 65:1275–1284.
40. Dunn BD, Dalgleish T, Ogilvie AD, Lawrence AD (2007): Heartbeat perception in depression. *Behav Res Ther* 45:1921–1930.
41. Wiebking C, Bauer A, de Greck M, Duncan NW, Tempelmann C, Northoff G (2010): Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: An fMRI study of the depressed “material me.” *World J Biol Psychiatry* 11:538–549.
42. Nyboe Jacobsen L, Smith Lassen I, Friis P, Videbech P, Wentzer Licht R (2006): Bodily symptoms in moderate and severe depression. *Nord J Psychiatry* 60:294–298.
43. Maes M (2009): “Functional” or “psychosomatic” symptoms, e.g., a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinol Lett* 30:564–573.
44. Craig AD (2002): How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655–666.
45. Drevets WC (2000): Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:813–829.
46. O’Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C (2005): Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry* 58:963–968.
47. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, Mathis C (2007): Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: Replication and literature review. *Nucl Med Biol* 34:865–877.
48. Vertes RP (1991): A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 313:643–668.
49. Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, *et al.* (2004): MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. *Psychiatry Res* 131:269–276.
50. Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, *et al.* (1995): Reduced ecogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: A transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 38:180–184.
51. Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, *et al.* (2010): Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res* 181:64–70.
52. Yakovlev PI, Lecours AR (1967): The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, editor. *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford: Blackwell Scientific.
53. Demerens C, Stankoff B, Logak M, Anglade P, Allinquant B, Couraud F, *et al.* (1996): Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:9887–9892.
54. Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, Fields RD (2006): Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron* 49:823–832.
55. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, Vaugier V, García-Reyna JC (2004): Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naïve patients. *J Affect Disord* 80:55–63.
56. Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002): The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 39:107–140.
57. Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS (2002): Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry* 159:1427–1429.
58. Vaishnavi S, Taylor WD (2006): Neuroimaging in late-life depression. *Int Rev Psychiatry* 18:443–451.
59. Hofer S, Frahm J (2006): Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32:989–994.
60. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000): Hippocampal volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 47:1087–1090.
61. MacQueen GM (2009): Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34:343–349.
62. Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP (2002): Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 180:434–440.
63. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Birmohl F, Walter M, *et al.* (2009): Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:932–943.
64. Kumari V, Mitterschiffthaler MT, Teasdale JD, Malhi GS, Brown RG, Giampietro V, *et al.* (2003): Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 54:777–791.
65. Desseilles M, Baiteau E, Sterpenich V, Dang-Vu TT, Darsaud A, Vandewalle G, *et al.* (2009): Abnormal neural filtering of irrelevant visual information in depression. *J Neurosci* 29:1395–1403.

Supplemental Information

Table S1. Reasons for follow-up discontinuation

	Death	Change of medical center and/or change of residence	Onset of a new serious medical condition	Refusal to undergo further MRI exams	Poor image quality on second MRI
Patients	9 subjects (3 suicides)	22 subjects	2 subjects	5 subjects	2 subjects
Controls	2 subjects	10 subjects	2 subjects	6 subjects	--

MRI, magnetic resonance imaging.

Table S2. Global tissue volumes in melancholic patients and control subjects

		Mean \pm SD (ml)	$t_{df=108}$	p
Gray matter	Patients	572 \pm 56	0.2	0.841
	Controls	570 \pm 53		
White matter	Patients	438 \pm 58	0.51	0.613
	Controls	432 \pm 58		

df, degrees of freedom; SD, standard deviation.

Table S3. Pearson's correlations of gray and white matter regional volumes with the number of depression episodes between the two scan points.

Peak Coordinates (mm) ^a			t value ^b	r value	Number of voxels	Anatomical location
x	y	z				
Gray matter decreases						
28	-96	1	5.21	-0.71	2469	Right Middle Occipital Gyrus
43	-17	1	4.87	-0.68	675	Right Insula
-38	-5	14	4.02	-0.61	315	Left Insula
White matter increases						
-35	11	16	4.37	0.64	727	Left Superior Longitudinal Fasciculus

^a Coordinates (x,y,z) refer to the standard MNI stereotactic space.^b All values are significant at $p < 0.001$, uncorrected.

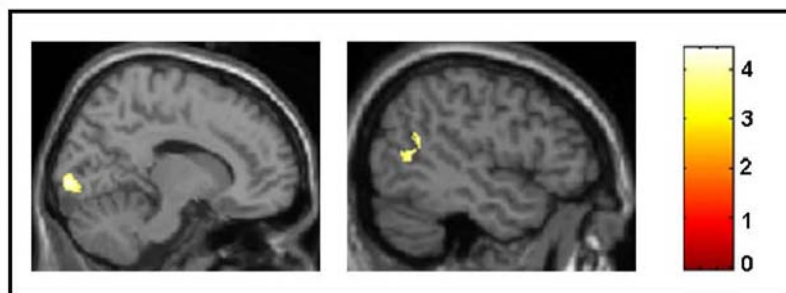


Figure S1. Regions of greater gray matter volume reduction between scans in melancholic patients in comparison to control subjects at an uncorrected threshold of $p < 0.001$ superimposed on selected slices of a normalized brain. Clusters were located in the lingual gyrus of the right hemisphere (displayed on the left; peak at $x, y, z = 14, -93, -2$; $t = 4.25$), and in left caudal middle temporal gyrus (displayed on the right; peak at $x, y, z = -45, -62, 9$; $t = 3.86$). Voxels with $p < 0.001$ (uncorrected) are displayed. Color bar represents t value.

Supplemental Note 1

Findings located outside the cerebrum were confirmed by means of region of interest (ROI) analyses. We studied both volume and signal intensity changes. Volumes of two brainstem regions (midbrain and pons) were obtained according to published methods (1) using an auxiliary workstation (Ultra 60; Sun Microsystems, Mountain View, CA) with commercially available software (Advantage Windows, version 4.0; GE Medical Systems). Intensity measures were obtained from two 6 mm radius spheres approximately located in the upper brainstem tegmentum (the region where voxel-based morphometry between-group differences were reported) and in the ventral-inferior pons (above the inferior pontine 'notch'). After controlling for global volume, pontine volume was significantly larger in melancholic patients (patients (mean \pm SD) = 19.4 \pm 1.7 ml; controls (mean \pm SD) = 18.5 \pm 1.8 ml; t = 2.54, p = 0.012). There were, however, no between-group differences in midbrain volume (patients (mean \pm SD) = 5.2 \pm 1.3 ml; controls (mean \pm SD) = 4.9 \pm 1.3 ml; t = 0.29, p = 0.775). Likewise, after controlling for global signal, the mean signal in the upper brainstem tegmentum sphere was significantly larger in patients than in controls (patients (mean \pm SD) = 119.93 \pm 16.50; controls (mean \pm SD) = 111.07 \pm 10.28; t = 3.49, p = 0.001), whereas the mean signal in the ventral-inferior sphere did not differ between groups (patients (mean \pm SD) = 121.59 \pm 17.57; controls (mean \pm SD) = 115.33 \pm 11.01; t = 0.47, p = 0.641).

Supplemental Note 2

We did not observe a significant group \times time point interaction in relation to ROI based volumetric measures (pons or midbrain). On the contrary, signal intensity in the upper brainstem tegmentum showed a significant group \times time point interaction (patients, 1st MRI (mean \pm SD) = 119.98 \pm 8.80; controls, 1st MRI (mean \pm SD) = 111.29 \pm 13.62; patients 2nd MRI (mean \pm SD) = 115.27 \pm 10.03; controls, 2nd MRI (mean \pm SD) = 115.60 \pm 8.19; interaction, t = 2.07, p = 0.044) that was not observed in the ventral-inferior pons.

1. Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, *et al.* (2010): Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage* 49:158-68.

3.4. ESTUDI 3: OBJECTIUS I RESULTATS

3.4.1. Objectius

Estudiar quins factors neurofuncionals i neuroestructurals estan relacionats amb la resposta clínica a l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (EMTr) en pacients amb TDM.

3.4.2. Resultats

3.4.2.1. En els pacients tractats amb EMTr s'observa una relació entre la reducció post-tractament en la puntuació a l'Escala de Depressió de Hamilton (HAM-D) i l'activitat cerebral pre-tractament a l'escorça cingulada ventral anterior, l'escorça orbito-frontal medial esquerra (mEOFe), el gir frontal mig de l'hemisferi dret, i la porció ventro-caudal del nucli putamen esquerre.

3.4.2.2. El volum de la mEOFe correlaciona amb el percentatge de reducció post-tractament de la HAM-D.

3.4.3. Publicació

R Hernández-Ribas, J Deus, J Pujol, C Segalàs, J Vallejo, JM Menchón, N Cardoner, C Soriano-Mas. Identifying Brain Imaging Correlates of Clinical Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression. Brain Stimulation (en premsa)

Factor d'impacte = 4,964.

JCR 2010 = 1r quartil, número 41/239 (Neurociències).

Your Submission

4 missatges

Brain Stimulation <mgeorge2@mac.com>

4 de gener de 2012 15:34

Per a: csoriano@idibell.cat

Cc: p.fitzgerald@alfred.org.au

Ms. Ref. No.: BRS-D-11-00099R1

Title: IDENTIFYING BRAIN IMAGING CORRELATES OF CLINICAL RESPONSE TO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN MAJOR DEPRESSION
BRAIN STIMULATION

Dear Dr. Carles Soriano-Mas,

I am pleased to inform you that your paper "IDENTIFYING BRAIN IMAGING CORRELATES OF CLINICAL RESPONSE TO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN MAJOR DEPRESSION" has been accepted for publication in BRAIN STIMULATION.

Below are comments from the editor and reviewers.

There is only one remaining issue, which you can deal with in the typesetting stage.

See below for the discussion. In the appropriate sentence discussed below, when you receive the page proofs, please delete the word 'all' and replace it with 'most'.

Thank you for submitting your work to BRAIN STIMULATION.

Please proceed to the following link to update your personal classifications and keywords, if necessary:
<http://ees.elsevier.com/brs/l.asp?i=4999&l=4Z6FM4GT>

Yours sincerely,

Mark S. George, MD
Editor-in-Chief
BRAIN STIMULATION

Comments from the editors and reviewers:

Reviewer #2: The authors are to be congratulated on a satisfying response to comments and manuscript revision.

My only other comment is in regard to the following comment (pg 14, para 2):

"In any case, we assessed the whole frontal lobe from the brain vertex to the frontal operculum, thus including all brain areas relevant to the word generation task."

COWAT performance also involves posterior regions such as language related areas of the temporal lobe (e.g. Baldo et al, 2006, J Int Neuropsychological Soc and Friedman et al, 1998, Brain Lang). While these regions may have been excluded due to a specific desire to focus on anterior regions more often implicated in MDD, this statement should be amended.

When you receive the page proofs, please delete the word 'all' and replace it with 'most'.

Manuscript Number: BRS-D-11-00099R1

Title: IDENTIFYING BRAIN IMAGING CORRELATES OF CLINICAL RESPONSE TO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN MAJOR DEPRESSION

Article Type: Original Article

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation, functional magnetic resonance imaging, depression, correlates of treatment response

Corresponding Author: Dr. Carles Soriano-Mas,

Corresponding Author's Institution: Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL

First Author: Rosa Hernández-Ribas

Order of Authors: Rosa Hernández-Ribas; Joan Deus; Jesus Pujol; Cinto Segalàs; Julio Vallejo; José M Menchón; Narcís Cardoner; Carles Soriano-Mas

Abstract: Background: Partial response and non-response to treatments are common problems in major depression. The identification of biological markers of clinical response may be of special interest for some adjunctive treatments, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as it may ultimately improve their cost-effectiveness.

Objective: To identify pre-treatment functional imaging correlates of clinical response to rTMS in major depression.

Methods: We evaluated 21 depressed patients. They were randomized to receive 15 sessions of active or sham rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to assess pre-treatment regional brain activity evoked by a word generation task. These regional activations were correlated (voxel-wise) with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) reduction between baseline and end of treatment. A group of 13 healthy controls was also assessed using the same fMRI protocol to obtain reference imaging measurements.

Results: At the end of treatment, the percentage of patients with a HAM-D reduction greater than 50% was larger in the active than in the sham rTMS group (70% vs. 27.3%). In the active rTMS group, larger HAM-D reductions were significantly correlated with smaller deactivations during pre-treatment fMRI assessment in the anterior cingulate, the left medial orbitofrontal and the right middle frontal cortices, in addition to larger activations in the left ventral-caudal putamen.

Conclusions: These results suggest that brain activity in regions arguably relevant for major depression may predict clinical response to rTMS. This approach may help in identifying the most suitable candidates to undergo rTMS treatment.

Mark S. George, MD
Medical University of South Carolina, Charleston, SC

October 28th, 2011

Dear Dr. George,

Please find enclosed the revised version our paper now entitled *Identifying Brain Imaging Correlates of Clinical Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression*. We have now addressed each of the reviewers' comments and have modified the manuscript accordingly.

We look forward to receiving your comments,

Sincerely,

Carles Soriano-Mas, PhD
Psychiatry Department
Bellvitge University Hospital-IDIBELL
Feixa Llarga s/n
08907, Barcelona, Spain
E-mail: csoriano@idibell.cat
Telephone: +34 932607500 (ext. 2864)
Fax: +34 932607658

Narcís Cardoner, MD, PhD
Psychiatry Department
Bellvitge University Hospital-IDIBELL
Feixa Llarga s/n
08907, Barcelona, Spain
E-mail: ncardoner@bellvitgehospital.cat
Telephone: +34 932607500 (ext. 2839)
Fax: +34 932607658

IDENTIFYING BRAIN IMAGING CORRELATES OF CLINICAL RESPONSE TO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (rTMS) IN MAJOR DEPRESSION

Rosa Hernández-Ribas^{1,2}, Joan Deus^{3,4}, Jesús Pujol⁴, Cinto Segalàs^{1,2}, Julio Vallejo^{1,2,5}, José M Menchón^{1,2,5}, Narcís Cardoner^{1,2,5*}, Carles Soriano-Mas^{1,2*}

1. Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain; 2. Carlos III Health Institute, Ministry of Science and Innovation, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain; 3. Department of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; 4. CRC Hospital del Mar, Barcelona, Spain; 5. Department of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain;

*Shared corresponding author:

Carles Soriano-Mas, PhD

Psychiatry Department

Bellvitge University Hospital-IDIBELL

Feixa Llarga s/n

08907, Barcelona, Spain

E-mail: csoriano@idibell.cat

Telephone: +34 932607500 (ext. 2864)

Fax: +34 932607658

Narcís Cardoner, MD, PhD

Psychiatry Department

Bellvitge University Hospital- IDIBELL

Feixa Llarga s/n

08907, Barcelona, Spain

E-mail: ncardoner@bellvitgehospital.cat

Telephone: +34 932607500 (ext. 2839)

Fax: +34 932607658

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation, functional magnetic resonance imaging, depression, correlates of treatment response

Running title: Imaging correlates of response to rTMS in depression

ABSTRACT

Background: Partial response and non-response to treatments are common problems in major depression. The identification of biological markers of clinical response may be of special interest for some adjunctive treatments, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as it may ultimately improve their cost-effectiveness.

Objective: To identify pre-treatment functional imaging correlates of clinical response to rTMS in major depression.

Methods: We evaluated 21 depressed patients. They were randomized to receive 15 sessions of active or sham rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to assess pre-treatment regional brain activity evoked by a word generation task. These regional activations were correlated (voxel-wise) with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) reduction between baseline and end of treatment. A group of 13 healthy controls was also assessed using the same fMRI protocol to obtain reference imaging measurements.

Results: At the end of treatment, the percentage of patients with a HAM-D reduction greater than 50% was larger in the active than in the sham rTMS group (70% vs. 27.3%). In the active rTMS group, larger HAM-D reductions were significantly correlated with smaller deactivations during pre-treatment fMRI assessment in the anterior cingulate, the left medial orbitofrontal and the right middle frontal cortices, in addition to larger activations in the left ventral-caudal putamen.

Conclusions: These results suggest that brain activity in regions arguably relevant for major depression may predict clinical response to rTMS. This approach may help in identifying the most suitable candidates to undergo rTMS treatment.

INTRODUCTION

Major depression is a disabling mental condition with an estimated lifetime prevalence between 6 and 17% in community samples (1, 2). According to STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), cumulative remission rate in major depression is approximately 67% after four treatment interventions which include switching and augmentation strategies (3). Therefore, partial response and non-response to antidepressant medication are common problems which entail significant health, social, and economic burdens (4).

Importantly, it is also unclear why some depressive patients respond well and others respond poorly to the same treatment. For this reason, in recent years several biological correlates of response to antidepressant drugs or cognitive-behavioral therapy have been studied, including genetic, biochemical, electroencephalographic and neuroimaging data. The existence of such markers may eventually help in optimizing patient management by selecting the most adequate treatment strategies for particular subgroups of subjects.

Neuroimaging studies have suggested that structural alterations both in gray and white matter may be valuable predictors of antidepressant response. Thus, gray matter volume reductions in the insula, the anterior cingulate, or the hippocampus have been related to a slower symptom recovery after treatment initiation (5, 6). Likewise, in geriatric depression, low remission rates have been related to the presence of several white matter abnormalities, such as periventricular and subcortical hyperintensities (7, 8) or microstructural alterations surrounding the anterior cingulate cortex (9).

Functional neuroimaging has also been used to predict antidepressant treatment response. On the one hand, studies assessing brain activity at rest using positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) have found a well-established correlation between clinical improvement and pretreatment activity in the prefrontal (10, 11) and the anterior cingulate (10, 12) cortices. On the other hand, functional magnetic resonance imaging (fMRI) assessments conducted during the performance of tasks known to be specifically altered in depressive samples have enabled the evaluation of brain systems putatively relevant to the disorder. In addition, fMRI allows us to

assess the predictive value of both signal increases (i.e., activations) and decreases (i.e., deactivations) observed during task performance in comparison to rest. In this sense, using different tasks, pretreatment activations in the anterior cingulate cortex (5, 13, 14), the ventromedial and dorsolateral prefrontal cortices (15, 16), the right parietal operculum and the fusiform gyrus (17), and the amygdala (18) have been shown to correlate with treatment response, while pretreatment deactivations in subgenual anterior cingulate cortex during a pain-induction paradigm have also been related to a better response to treatment (16).

The identification of biological markers of treatment response may be of special interest for those adjunctive treatments, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), in which efficacy is expected to be greater in particular subgroups of subjects (19, 20). Although biological markers may help in identifying the most suitable candidates to benefit from the treatment, very few studies have analyzed which biological markers predict rTMS treatment efficacy. In the case of neuroimaging, studies have identified an association between treatment response and regional brain metabolism, involving prefrontal cortex (21-24), anterior cingulate cortex (25) and amygdala (26). Likewise, treatment response has been associated to higher baseline task-evoked activations in left middle and right inferior frontal gyri using fMRI (27).

The aim of this study was to identify pre-treatment functional imaging correlates of clinical response to rTMS aimed at the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) using a cognitive fMRI assessment based on a word generation task. Specifically, we used a phonologically guided verbal fluency task on the grounds of its procedural simplicity and reliability, and the fact that it evokes a widespread pattern of activations and deactivations involving regions usually reported to be altered in depression, such as a large area of the frontal and part of the temporal cortices and related subcortical structures (28-32). Indeed, verbal fluency alterations have been reported in depressive samples both at the behavioral (33) and imaging level (34, 35). After a baseline fMRI assessment, patients were treated with active or sham rTMS for a total of 15 sessions. After this period, response to treatment was quantified and correlated with brain activations and deactivations observed before treatment initiation.

METHODS AND MATERIALS

Subjects

We assessed 21 depressive patients (16 women) consecutively recruited when referred to the Mood Disorders Unit of the Bellvitge University Hospital. This was a group of outpatients (mean age \pm SD=46.52 \pm 7.84 years), all right-handed, with non-psychotic major depressive or bipolar disorder who had not responded to at least one trial of an adequate depression treatment. All patients had received stable pharmacological treatment for at least 6 weeks, which remained unchanged during the study period. Patients met DSM-IV criteria for major depressive episode according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV) (36). Clinical diagnosis was independently confirmed by two senior psychiatrists. Severity of depression was assessed by means of the Hamilton Rating Scale for depression (HAM-D, 21 item version (37)). At inclusion, the mean HAM-D score was 18.05 \pm 3.45, the mean duration of illness was 11.31 \pm 7.41 years, and the mean duration of the episode in progress was 13.85 \pm 18.32 months. Exclusion criteria were presence or past history of other axis I diagnoses (assessed by means of the SCID-CV), presence or past history of neurological or other serious medical conditions (assessed by means of medical history), abnormal MRI upon visual inspection, and presence of any factor preventing MRI acquisition (according to an in-house questionnaire).

Thirteen healthy control subjects (11 women) from the same sociodemographic environment were also evaluated to obtain reference imaging measurements. A detailed medical history and a psychiatric interview were performed before inclusion. Control subjects were of a similar age, gender distribution and educational level to the patient group. Table 1 displays the sociodemographic characteristics of the study groups, and Table 2 displays the clinical features of depressive patients.

All subjects gave written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee and was performed according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

Study design and TMS protocol

Depressive patients were randomized to receive active or sham rTMS conditions according to a double-blind design: 10 subjects (8 women) received active rTMS and 11 subjects (8 women) received sham treatment. All patients underwent a single fMRI session the day before treatment initiation. Control subjects underwent an fMRI session identical to that of depressive patients, but no treatment or follow-up was conducted. On the first day of rTMS treatment, the motor threshold was determined by identifying the minimum intensity that induced a visible movement of the flexed right thumb during the stimulation of the left motor cortex. Subsequently, the treatment stimulation site (left DLPFC) was determined as the point located 5 cm anterior to the optimal site for inducing thumb movement along a parasagittal line (38). The investigators marked the locations of interest (stimulation site, optimal site to induce thumb movement, and reference points such as the ear and the eyebrows) on a Lycra swim cap to facilitate the location of stimulation sites in posterior sessions (39). rTMS was administered by a trained psychiatrist over the left dorsolateral prefrontal cortex using a *Magstim Rapid* stimulator (Magstim Company, Ltd, Whitland, UK) with a figure-eight coil. Twenty 5-second trains (with a 60-second interval between trains) at a frequency of 15 Hz were administered, giving a total of 1500 TMS pulses per session. Patients received 15 sessions (5 sessions per week for 3 weeks) at an intensity of 100% of the motor threshold in the active rTMS condition. Sham rTMS was delivered at the same anatomical location but with the coil placed perpendicularly to the scalp and with a stimulation intensity of 15% of the motor threshold. A trained psychiatrist, blind to the rTMS condition of each patient, administered the HAM-D scale at baseline and on a weekly basis until the end of the rTMS treatment.

fMRI procedure

Image acquisition and preprocessing

The MRI examination was carried out the day before the rTMS treatment was begun using a 1.5-T Signa system (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) equipped with a standard quadrature

head coil, echo-speed gradients, and single-shot echoplanar imaging software. Image acquisition parameters were: TR 3000 ms, TE 50 ms, pulse angle 90°, matrix of 96x64 pixels within a 24cm field of view, and slice thickness of 5mm with an interslice spacing of 2mm. Eight interleaved slices, parallel to the anterior–posterior commissure line, were obtained to cover the whole frontal lobe from the brain vertex to the frontal operculum. The functional time series consisted of 120 consecutive images acquired during a period of 6 minutes with alternating 30-second on/off blocks. For structural MRI we obtained a sixty-slice 3-D SPGR sequence in the sagittal plane (TR 40ms, TE 4ms, pulse angle 30°, field of view 26cm, matrix size 256x192 pixels, and section thickness of 2.5mm).

Images were processed on a Microsoft Windows platform running MATLAB 7.0 (The MathWorks Inc, Natick, Mass) and SPM5 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). For each subject, motion correction of functional images was performed by realigning all volumes to the first volume of the time-series. Subsequently, these realigned volumes were co-registered (using rigid-body transformations) to the structural 3-D image of the same subject, which was then normalized (using affine and non-linear transformations) to the SPM T1 template.

Normalization parameters were applied to the realigned and co-registered functional volumes, which were re-sliced into 2mm isotropic voxels and finally smoothed with an 8mm full width at half maximum (FWHM) Gaussian kernel. In parallel, structural MRIs were spatially normalized and segmented into gray matter, white matter and cerebro-spinal fluid segments using the unified segmentation approach (40). Resulting image segments were smoothed with a 12mm FWHM Gaussian kernel.

Word generation task

During the six-minute fMRI acquisition all subjects performed a phonologically-guided word generation task following a block design in which 30-second periods of rest and activation were alternated using an ABABABABABAB epoch succession. The task employed in our study was based on the Controlled Word Association Test (COWAT,(41)). Specifically, during activation blocks, subjects were required to generate words beginning with the letters 'F', 'A' or 'S'. Each

letter was used twice in non-consecutive activation blocks according to a pseudo-random ordering. Participants were trained before imaging acquisition to articulate the words in their entirety but silently, with only slight tongue movements (“subvocal” responses). During rest blocks subjects were instructed to relax (i.e., stop generating words and keep their minds blank).

Statistical Analyses

Sociodemographic and clinical data

Sociodemographic and clinical data were compared between groups within SPSS (v.15.0) using χ^2 tests for categorical variables and Kruskal-Wallis and Mann Whitney’s U for continuous variables. Within the patient group, the variable “HAM-D reduction” was computed by subtracting the HAM-D score at the end of treatment from the HAM-D score at baseline. Significance threshold was set at $p < 0.05$.

Imaging data

Imaging data were analyzed using SPM5. Regarding functional data, first-level (single-subject) SPM contrast-images were estimated for the contrast word generation > rest. In these analyses, the blood oxygen level-dependent (BOLD) response at each voxel was modeled using a canonical hemodynamic response function (with a 128-s high-pass filter). The resulting first-level contrast images were then carried forward to second-level random-effects group analyses.

In second-level group analyses, with the aim of delineating brain regions related to task performance, we firstly assessed for common, across-group brain activations and deactivations evoked by the task (Figure 1). Next, to assess for neuroimaging markers of rTMS treatment efficacy, HAM-D reduction was introduced as a covariate of interest in an SPM linear regression analysis aimed to evaluate correlations of this variable with voxel-wise activations and deactivations during word generation. Our analysis strategy was intended to detect brain regions whose activity was related to HAM-D reduction specifically in active rTMS patients. In addition, given the limited number of subjects per group, we also sought to balance between

Types I and II error rates. Therefore, regions showing a positive correlation with HAM-D reduction in active rTMS patients were identified, at a whole-brain level, using a $p < 0.01$ (uncorrected) significance threshold with an extent threshold of 10 voxels. Subsequently, restricting the analysis to the identified regions (i.e., masking-out non-significant voxels), we tested for the existence of between-group (active rTMS vs. sham) differences in the correlation between HAM-D reduction and brain activity using a $p < 0.05$ significance threshold. In addition, using a three-group full factorial model, we assessed (across groups) whether each region was activated or deactivated during word generation, and we searched for potential between-group (patients vs. controls) differences within these regions. Regarding structural data, similar to functional analyses, potential interactions with treatment condition in the correlation of HAM-D reduction with voxel-wise gray matter volumes and between-group differences in regional gray matter volume were assessed. These analyses were performed both at the whole-brain level and restricted to the regions where significant findings were detected in the analyses of functional data.

RESULTS

Socio-demographic and clinical data

Depressive patients did not differ from controls in any of the sociodemographic variables assessed. Within the patients' sample, sham rTMS subjects were significantly older than active rTMS subjects (Table 1). To control for this difference, in all subsequent analyses age was introduced as a confounding covariate. As for clinical data, the only significant between-group difference was detected in the baseline HAM-D score, which was higher in the active rTMS group (Table 2). This variable, however, was not controlled for in subsequent analyses since we used HAM-D reduction as the main outcome clinical measurement. Although no significant between-group differences were detected in the percentage of HAM-D reduction at the end of treatment (54.6% in active rTMS group vs. 38.3% in sham rTMS group), the proportion of patients with clinical response (HAM-D reduction from baseline greater than 50%) was significantly larger in the active rTMS group (70%) than in the sham group (27.3%) (Table 2).

Imaging data

As expected, the phonologically-guided verbal fluency task evoked a widespread pattern of activations and deactivations. Activations were mainly located in the frontal cortex and related subcortical structures, while the deactivation pattern basically depicted the default mode network, including the medial frontal cortex, the posterior cingulate cortex and the angular gyri (Figure 1). To ensure all study subjects were actually engaging in the task, we made a subject-wise verification of first-level data, detecting significant task-related prefrontal activations in all cases. In second-level analyses, we did not observe significant between-group differences in any pair-wise comparison (involving active rTMS patients, sham rTMS patients and healthy controls) at the whole brain level. Likewise, bipolar patients did not differ from the other depressive subjects in terms of their task-evoked activation patterns.

Within the active rTMS group, HAM-D reduction at the end of treatment was positively correlated with pre-treatment activation during task performance in the left medial orbitofrontal cortex (BA 11), the right perigenual cingulate cortex (BA 24/32), the right middle frontal gyrus (BA 46), and the left ventral-caudal putamen. These correlations were significantly higher in patients who received active rTMS than in sham rTMS patients (Table 3 and Figure 2).

Subsequently, we studied (across groups) whether these regions were activated or deactivated during task performance. While the left ventral-caudal putamen ($t= 2.39$; $p=0.012$) was activated by the task, the left medial orbitofrontal ($t= 3.38$; $p=0.001$), the right perigenual cingulate ($t= 8.31$; $p<0.0005$) and the right middle frontal ($t= 2.84$; $p=0.004$) cortices were deactivated during task performance (Figure 1). Consequently, positive correlations observed between HAM-D reduction and brain activity in areas activated by the task (i.e., ventral-caudal putamen) should be interpreted as larger task-induced activations in subjects with greater symptomatic improvement, while positive correlations with brain activity in deactivated areas should be construed as smaller task-induced deactivations in subjects with larger symptomatic reduction. Finally, we assessed for potential between-group (depressive vs. healthy controls) differences in brain activity within these regions. The only significant difference was observed in the right

middle frontal gyrus, which was hyperactivated (i.e., less deactivated) in depressive patients in relation to healthy controls ($t= 3.91$, $p<0.0005$). Introducing the diagnosis (bipolar vs. unipolar) as a nuisance covariate marginally modified the above results. However, when the analyses were repeated excluding bipolar patients, the correlation between HAM-D reduction and left ventral-caudal putamen activation was no longer significant ($t=1.07$; $p=0.143$).

Regarding structural data, we found no significant findings at the whole-brain level. Restricting these analyses to the above regions, we observed a positive correlation of the left medial orbitofrontal cortex (BA 11) volume with HAM-D reduction in patients who received active treatment. This finding was not observed in the sham group (interaction: $t=3.62$; $p=0.001$).

DISCUSSION

Our findings show that pretreatment regional brain activity during word generation is correlated to treatment response to rTMS in depressive patients. Specifically, we found that larger reductions in depressive symptoms following three weeks of rTMS treatment were significantly correlated with smaller deactivations in the right perigenual cortex, the left medial orbitofrontal cortex and the right middle frontal cortex, as well as with larger activations in the left ventral-caudal putamen. Therefore, an initial conclusion that may be drawn from our results is that fMRI allows us to assess the value of task-evoked activations and deactivations as markers of treatment response. Furthermore, the correlations with clinical outcome were observed in a group of interconnected brain regions, involving prefrontal and ventrostriatal areas, which constitute an important cortical-subcortical network related to mood regulation and associated functions (42-44).

Different sources of evidence have suggested that activity in the anterior cingulate cortex may be related to treatment response. Neuroimaging studies assessing depressive subjects have suggested that baseline hyperactivity and increased task-induced activations in the pregenual and subgenual anterior cingulate cortices are significant predictors of response to various antidepressant interventions including pharmacotherapy (5, 12, 13, 16, 45-47) (but see (48)),

sleep deprivation (49), rTMS (25) or cingulotomy (50). This idea has been confirmed in a recent meta-analysis of 23 studies of depressive samples showing a positive relationship between increased rostral anterior cingulate activity and treatment response across different treatment strategies and imaging modalities (51). Interestingly, the anterior cingulate cortex has been associated to treatment response not only in major depression, but also in anxiety conditions such as obsessive-compulsive (52, 53), generalized anxiety (54, 55) or post-traumatic stress (56) disorders, suggesting an unspecific involvement of anterior cingulate activity in the prediction of treatment response across different disorders.

The positive relationship between reduced deactivations in the right perigenual cortex and HAM-D reductions detected in our study may be in line with these notions. According to previous reports, increased levels of activity and functional connectivity are expected in prefrontal and anterior cingulate cortices of subjects with depression (57-59), and, in this context, the reduced deactivations observed during task performance may be better explained by a high level of baseline activity than by a deficit in task-related deactivations. On the basis of such an argument, our findings may diverge from studies suggesting that hypometabolism (48, 60, 61) and decreased task-induced activity (18, 62) in the anterior cingulate are significant predictors of treatment response. These apparently discordant results may reflect methodological differences between studies, such as the use of different protocols (e.g., emotional tasks) or imaging procedures. Nevertheless, it is also important to note that different treatment strategies may depend on different mechanisms of action (61, 63, 64). Indeed, it has been proposed that different ACC subdivisions may be related to treatment response as a function of treatment modality (51). Specifically, psychotherapy and pharmacotherapy may be targeting different brain regions related to top-down and bottom-up regulatory effects, respectively (18, 65).

Beyond the anterior cingulate cortex, much less is known about the putative role of the other regions identified in this study as correlates of treatment response. As for the orbitofrontal cortex, some studies have suggested that pretreatment hypometabolism (66) and altered functional connectivity with the motor cortex, the caudate nuclei, the thalami and the cerebellum

(67) may be useful biomarkers of antidepressant response, as may also be the case with decreased deactivations of the right middle frontal gyrus during painful heat stimulation paradigms (16). Likewise, putaminal hypometabolism has also been suggested to be a biomarker of response in depressive samples (66), although, in the present study, this finding was no longer significant following the exclusion of bipolar patients. Although this may be due to the reduced number of patients remaining in the analyses, it is possible that the brain imaging correlates of rTMS response partially depend on the type of mood disorder. Nevertheless, all these regions have been consistently related to major depression in functional neuroimaging studies, indicating that, beyond their putative role as correlates of treatment response, they are indeed relevant to the disorder (68-70). Moreover, for all these regions there are also reports of structural alterations (i.e., volumetric reductions) in depressive samples (71-75) although, according to the results reported here, the volume of the left medial orbitofrontal cortex is the only significant correlate of a symptomatic reduction after a rTMS treatment. This partial lack of coincidence between functional and structural data suggests that these are indeed independent outcome measurements.

Phonemic verbal fluency tasks such as the one used here involve executive-prefrontal functions, thus targeting cognitive domains putatively altered in depression. Specifically, brain activations evoked by phonemic verbal fluency tasks depend on the operations concerned with the generation of sound sequences as opposed to the amount of produced words or their semantics (31), and, in this sense, such tasks allow us to assess brain activity independently the performance level, which, in depression, may be hampered by other factors such as a low processing speed or other executive deficits. Consequently, we did not assess performance while carrying out the task, although such an independent measure would have permitted further control of confounding factors. Interestingly, however, on the basis of our imaging findings, we may conclude that task-evoked activity within this network should not differ between depressed subjects and healthy controls. Such a finding, which is partially in disagreement with our initial expectations (28, 29), suggests that variations in the brain processes supporting the generation of sound sequences may still be good correlates of clinical response to DLPFC stimulation even if they are within the normal range. Additionally, despite

the cognitive nature of the task, the pattern of task-evoked alterations/deactivations obtained was not restricted to dorsolateral prefrontal regions, as we also observed correlations with treatment response in regions supposedly related to emotional processing (e.g., perigenual cingulate cortex).

Our study does, however, have certain limitations. Regarding study subjects, our sample size was relatively small, and although our results are in agreement with previous research, it would be important to replicate and extend these findings using a larger subject sample. Also, the existence of a concomitant drug therapy for both patient groups may have influenced the results. Nevertheless, as drug treatment status was not significantly different between sham and active rTMS groups and we observed no correlation between brain activity in the abovementioned regions and HAM-D reduction in sham rTMS subjects, our findings do seem to specifically refer to the rTMS treatment. Regarding rTMS protocol, the dorsolateral prefrontal cortex could have been more accurately located using neuronavigation-assisted approaches (76), leading to potentially more reliable imaging correlates of treatment response. Nevertheless, the use of the '5-cm rule' is not uncommon in present-day clinical trials assessing antidepressant response to rTMS (77-79). Finally, regarding the MRI acquisition protocol, we did not cover the whole brain. In any case, we assessed the whole frontal lobe from the brain vertex to the frontal operculum, thus including all brain areas relevant to the word generation task.

In summary, we have shown that pre-treatment MRI assessments may be useful in identifying biological markers of clinical response in depressed patients treated with rTMS. More specifically, our results suggest that brain structure and function (activations and deactivations) in brain regions relevant to emotional processing are good correlates of clinical response to an rTMS treatment in depressive subjects, even when a cognitive protocol is used. Further research is needed to elucidate the nature of the relationship between brain activity within these regions and the clinical outcome. Tentatively, activity within the brain regions identified here may relate to patients' neural resources for rebalancing or normalizing brain function subsequent to treatment administration. Given the paucity of biological markers of response to

treatments such as rTMS, these findings are expected to contribute to the delineation of the most suitable candidates within depressive samples that may benefit from the application of rTMS (19, 20), which may ultimately lead to an increase in the cost-effectiveness of the treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by the Carlos III Health Institute (FIS 00/0226 and CP10/00604) and by Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR): 2009SGR1554. Dr. Soriano-Mas is funded by a Miguel Servet contract from the Carlos III Health Institute (CP10/00604). We thank Mr. Héctor Ortiz for assistance in fMRI data pre-processing. We thank Mr. Gerald Fannon for revising the manuscript.

FINANCIAL DISCLOSURES

All authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):979-86.
2. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003 Mar;74(1):5-13.
3. 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 Nov;163(11):1905-17.
4. O'Reardon JP, Brunswick, D. J. and Amsterdam, J. D. Treatment-resistant depression in the age of serotonin: evolving strategies. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:93-8.
5. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):407-14.
6. Soriano-Mas C, Hernandez-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Structural Brain Alterations in Melancholic Depression. *Biol Psychiatry*. 2011 Sep 25.
7. Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*. 2008 Dec;13(12):1066-86; quiz 87-8.
8. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, et al. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):277-85.
9. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1929-32.
10. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR, Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):522-32.

11. Milak MS, Parsey RV, Lee L, Oquendo MA, Olvet DM, Eipper F, et al. Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three months of treatment. *Psychiatry Res.* 2009 Jul 15;173(1):63-70.
12. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport.* 1997 Mar 3;8(4):1057-61.
13. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):64-75.
14. Walsh ND, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, Kim J, Suckling J, et al. A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy. *Biol Psychiatry.* 2007 Dec 1;62(11):1236-43.
15. Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res.* 2011 May;45(5):577-87.
16. Lopez-Sola M, Pujol J, Hernandez-Ribas R, Harrison BJ, Contreras-Rodriguez O, Soriano-Mas C, et al. Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Oct;35(11):2305-17.
17. Frodl T, Scheuerecker J, Schoepf V, Linn J, Koutsouleris N, Bokde AL, et al. Different effects of mirtazapine and venlafaxine on brain activation: an open randomized controlled fMRI study. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;72(4):448-57.
18. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):735-8.
19. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res.* 2007 Aug;41(5):395-403.
20. Hoepfner J, Padberg F, Domes G, Zinke A, Herpertz SC, Grossheinrich N, et al. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Apr;260(3):197-202.

21. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 1999 Dec 15;46(12):1603-13.
22. Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res*. 2000 Oct 30;99(3):161-72.
23. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Fall;11(4):426-35.
24. Luborzewski A, Schubert F, Seifert F, Danker-Hopfe H, Brakemeier EL, Schlattmann P, et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res*. 2007 Oct;41(7):606-15.
25. Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Landgrebe M, Marienhagen J, Frick U, et al. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):633-8.
26. Nadeau SE, McCoy KJ, Crucian GP, Greer RA, Rossi F, Bowers D, et al. Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2002 Sep;15(3):159-75.
27. Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Oct;27(5):488-92.
28. Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA, et al. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*. 2010 Jan 1;49(1):1099-107.

29. Gourovitch ML, Kirkby BS, Goldberg TE, Weinberger DR, Gold JM, Esposito G, et al. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*. 2000 Jul;14(3):353-60.
30. Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR, Wise RJ. Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with T: differences in brain activation. *Proc Biol Sci*. 1996 Aug 22;263(1373):989-95.
31. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Kulisevsky J, Marti-Vilalta JL, Garcia C, et al. Frontal lobe activation during word generation studied by functional MRI. *Acta Neurol Scand*. 1996 Jun;93(6):403-10.
32. Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarre J, Capdevila A, et al. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999 Apr 1;45(7):891-7.
33. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med*. 1999 Jan;29(1):73-85.
34. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*. 2003;47(1):21-6.
35. Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, Ueda K, Takami H, Yamawaki S. Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):423-5.
36. First MB SR, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders- Clinician Version (SCID-CV). Washington DC: American Psychiatric Press. 1997.
37. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
38. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995 Oct 2;6(14):1853-6.

39. Avery DH, Holtzheimer PE, 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan 15;59(2):187-94.
40. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):839-51.
41. Lezak M. *Neuropsychological Assessment* (4th ed.)
New York: Oxford University Press.; 2004.
42. Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*. 2003 Oct 10;4:25.
43. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun;4(6):215-22.
44. Freedman LJ, Insel TR, Smith Y. Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2000 May 29;421(2):172-88.
45. Brockmann H, Zobel A, Joe A, Biermann K, Scheef L, Schuhmacher A, et al. The value of HMPAO SPECT in predicting treatment response to citalopram in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 2009 Aug 30;173(2):107-12.
46. Roy M, Harvey PO, Berlim MT, Mamdani F, Beaulieu MM, Turecki G, et al. Medial prefrontal cortex activity during memory encoding of pictures and its relation to symptomatic improvement after citalopram treatment in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 May;35(3):152-62.
47. Keedwell PA, Drapier D, Surguladze S, Giampietro V, Brammer M, Phillips M. Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):120-5.
48. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res*. 1999 Oct 11;91(3):127-39.
49. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1149-58.

50. Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):1010-7.
51. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):183-206.
52. Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 1;50(9):659-67.
53. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998 Nov 9;84(1):1-6.
54. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar;166(3):302-10.
55. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 May 1;63(9):858-63.
56. Bryant RA, Felmingham K, Kemp A, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2008 Apr;38(4):555-61.
57. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002 Dec;12(6):527-44.
58. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):429-37.
59. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008 Aug;13(8):663-81.

60. Konarski JZ, Kennedy SH, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, et al. Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 May;34(3):175-80.
61. McCormick LM, Boles Ponto LL, Pierson RK, Johnson HJ, Magnotta V, Brumm MC. Metabolic correlates of antidepressant and antipsychotic response in patients with psychotic depression undergoing electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2007 Dec;23(4):265-73.
62. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1-2):93-118.
63. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan;61(1):34-41.
64. Petersen TJ. Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *J Psychopharmacol*. 2006 May;20(3 Suppl):19-28.
65. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Oct;9(10):788-96.
66. Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW, et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):220-8.
67. Lisiecka D, Meisenzahl E, Scheuerecker J, Schoepf V, Whitty P, Chaney A, et al. Neural correlates of treatment outcome in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 May;14(4):521-34.
68. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Dec;1121:499-527.
69. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):702-10.
70. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*. 2008 Sep 25;59(6):1037-50.

71. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2009 Nov;30(11):3719-35.
72. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999 May 1;45(9):1085-98.
73. Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Harrison BJ, Deus J, et al. Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage.* 2007 Nov 15;38(3):413-21.
74. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu Rev Med.* 2011 Feb 18;62:461-74.
75. van Tol MJ, van der Wee NJ, van den Heuvel OA, Nielen MM, Demenescu LR, Aleman A, et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Oct;67(10):1002-11.
76. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, et al. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp.* Nov;31(11):1643-52.
77. Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, Hoy K, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to right-sided stimulation. *Psychiatry Res.* 2009 Aug 30;169(1):12-5.
78. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 May;67(5):507-16.
79. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2011 Jul 8.

Table legends.

Table 1. Socio-demographic characteristics of the study sample

Table 2. Clinical characteristics and treatment status of depressed patients

Table 3. Correlations (and between-group interactions) of BOLD activity during F-A-S performance with HAM-D reduction at the end of treatment

Figure legends.

Figure 1. Upper row: Regions of activation during the verbal fluency task across the three study groups. Lower row: Regions of deactivation during the verbal fluency task across the three study groups. Results are overlaid onto a normalized T1 image. Voxels are displayed at $p < 0.05$ (uncorrected) to provide a full description of the brain regions related to task performance. R denotes right hemisphere. x, y, z refer to the coordinates in standard MNI stereotactic space. Color bar represents T value.

Figure 2. Left: regions showing a positive correlation with HAM-D reduction in active rTMS subjects (left). These correlations were not observed in the sham rTMS group. Right: plot of the correlation between brain activity and HAM-D reduction for one representative region (right perigenual cingulate cortex). Results are overlaid onto a normalized T1 image. Voxels are displayed at $p < 0.05$ (uncorrected) to facilitate anatomical localization of findings. R denotes right hemisphere. x, y, z refer to the coordinates in standard MNI stereotactic space. Color bar represents T value.

Figure 1

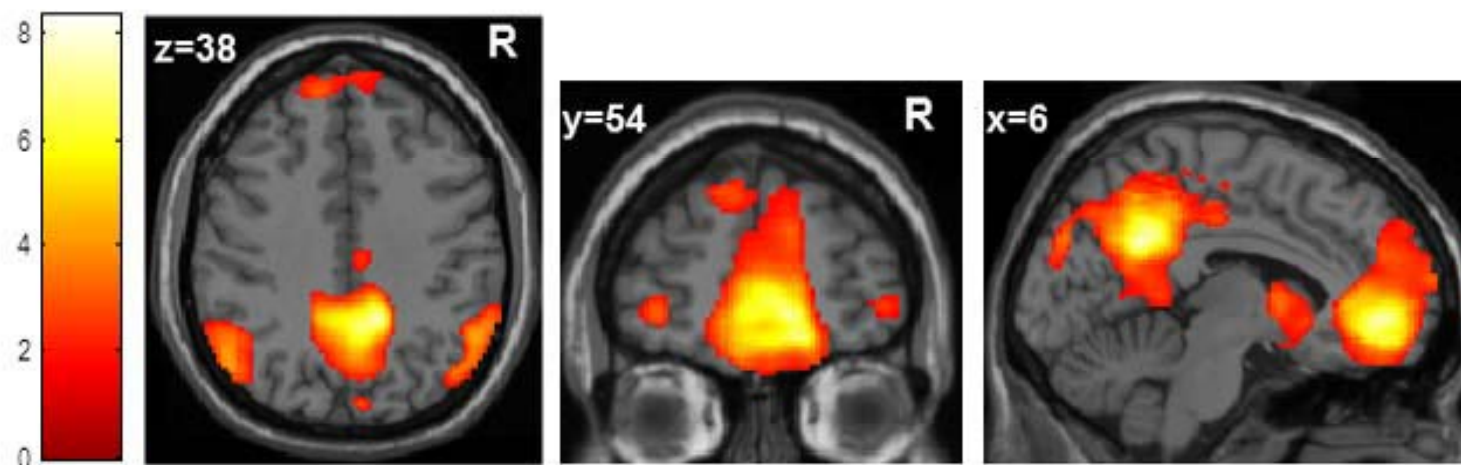
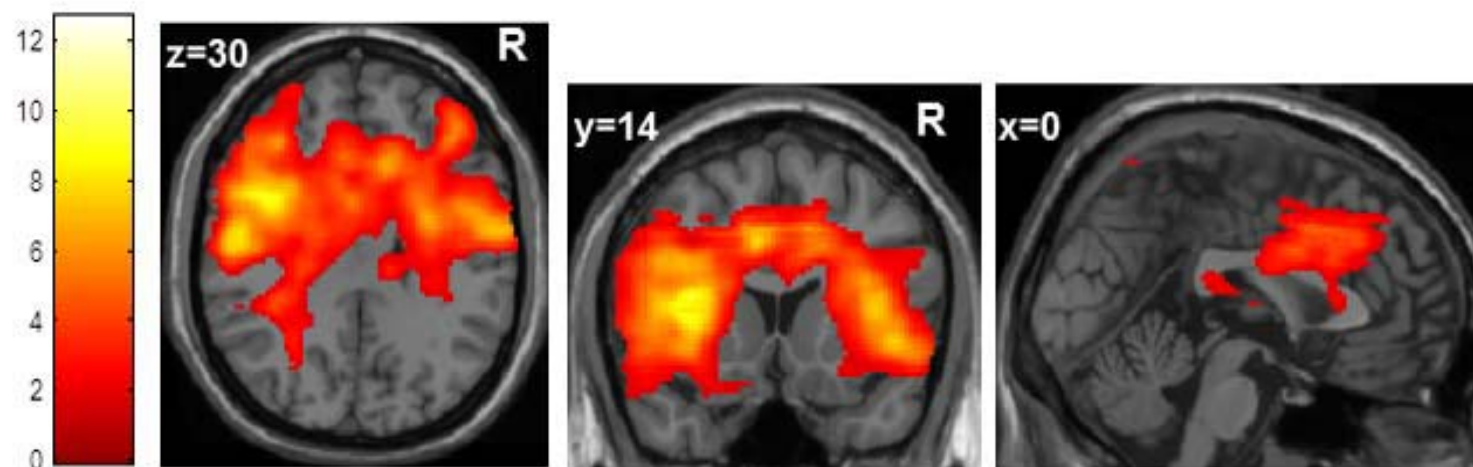


Figure 2

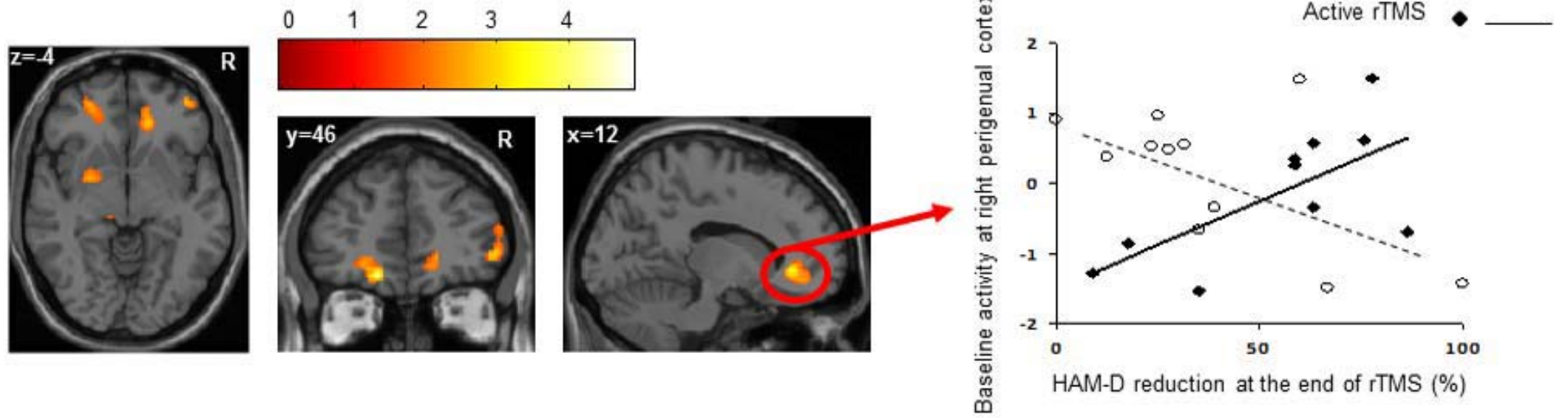


Table 1. Socio-demographic characteristics of the study sample

Socio-demographic variable	Depressed patients (<i>n</i> =21) ^a		Healthy controls (<i>n</i> =13)
	Active rTMS group (<i>n</i> =10)	Sham rTMS group (<i>n</i> =11)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Age, years ^b	42.60 (5.56)	50.09 (8.11)	46.31 (7.34)
	<i>n</i> (%), women	<i>n</i> (%), women	<i>n</i> (%), women
Gender	8 (80%)	8 (72.7%)	11 (84.6%)

rTMS, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.

^a The subgroup of bipolar patients was representative of the whole depressive sample (Wilcoxon signed-rank test [age] and χ^2 test [gender]).

^b $p < 0.05$ between Active rTMS and Sham rTMS groups. No further differences were observed between groups.

Table 2. Clinical characteristics and treatment status of depressed patients

Clinical variable	Active rTMS group (n = 10)	Sham rTMS group (n = 11)	Statistical Value ^a (P value ^b)
Diagnosis: unipolar (UP) and bipolar (BP) ^c depression, n	5 UP / 5 BP (3 BP-I / 2 BP-II)	10 UP / 1BP (BP-I)	4.29 (0.063)
Duration of illness, mean±SD (range), years	11.05 ± 7.1 (0.58-25)	11.54 ± 8.0 (2-30)	52.5 (0.8)
Duration of current episode, mean±SD (range), months	14.35 ± 21.6 (1-60.83)	13.40 ± 15.85 (2-48.67)	51.5 (0.8)
HAMD ₂₁ score at inclusion, mean±SD	19.70 ± 3.8	16.55 ± 2.4	26 (0.038)
HAMD ₂₁ score after 1 week of treatment, mean±SD	17.00 ± 3.59	14.00 ± 5.12	38 (0.251)
HAMD ₂₁ score after 2 weeks of treatment, mean±SD	13.30 ± 5.03	12.00 ± 5.69	51.5 (0.809)
HAMD ₂₁ score at end of treatment, mean±SD	8.70 ± 5.056	10.45 ± 4.7	37 (0.22)
HAMD ₂₁ reduction 1 (inclusion-1st week), mean±SD	2.70 ± 2.80	2.54 ± 4.13	45.5 (0.5)
HAMD ₂₁ reduction 2 (inclusion-2nd week), mean±SD	6.40 ± 4.35	4.54 ± 4.61	40.5 (0.3)
HAMD ₂₁ reduction 3 (Inclusion-end of treatment), mean±SD	9.80 ± 6.64	5.55 ± 4.18	32.5 (0.1)
Subjects with HAMD ₂₁ reduction ≥ 50% (after 1 week),n(%)	0 (0%)	1 (9.1%)	0.95 (0.34)
Subjects with HAMD ₂₁ reduction ≥ 50% (after 2 weeks),n(%)	3 (30%)	3 (27.3%)	0.019 (0.89)
Subjects with HAMD ₂₁ reduction ≥ 50%(end of treatment),n(%)	7 (70%)	3 (27.3%)	3.83 (0.05)
Treatment Status			
Stable medication (>6 weeks) at inclusion, n(%)			3.61 (0.46)
SSRI	3 (30%)	3 (27.3%)	
SSRI with others ^d	2 (20%)	2 (18.2%)	
Venlafaxine	0 (0%)	3 (27.3%)	
Venlafaxine with others ^d	3 (30%)	1 (9.1%)	
Other treatments ^d	2 (20%)	2 (18.2%)	

Abbreviations: HAMD₂₁, Hamilton Rating Scale for Depression (21 items version); SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

^a Active rTMS sample compared to sham rTMS sample (Mann-Whitney test for continuous variables, χ^2 test for categorical variables).

^b Two-tailed.

^c The subgroup of bipolar patients was representative of the whole depressive sample in all baseline measurements (Wilcoxon signed-rank test).

^d Other treatments; antidepressants: imipramine, clomipramine, amitriptiline, mirtazapine or trazodone; mood stabilizers (see Note¹): lithium, lamotrigine or valproic acid; and olanzapine (see Note²). Occasional benzodiazepine intake was allowed for sleep induction.

¹ Four patients were taking mood stabilizers. All of them were taking lithium, two were also taking lamotrigine and one valproic acid.

² Two patients were taking olanzapine in combination with venlafaxine.

Table 3. Correlations (and between-group interactions) of BOLD activity during F-A-S performance with HAM-D reduction at the end of treatment

Peak Coordinates			Statistical Value		Anatomical Location
x	y	z	t correlation*	t interaction**	
-32	-2	-8	2.41	2.51	Left ventral-caudal putamen
12	36	-2	2.58	3.54	Right perigenual cingulate cortex
-18	46	-14	4.23	4.41	Left medial orbitofrontal cortex
42	50	-2	4.49	3.30	Right middle frontal gyrus

The statistic is Student-Fisher's T. * $p < 0.01$; ** $p < 0.05$. Coordinates (x,y,z) refer to the standard MNI stereotactic space.

DISCUSSIÓ

4. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts recolzen les hipòtesis plantejades en aquesta tesi doctoral, segons les quals els pacients amb un trastorn depressiu major presentarien alteracions neuroestructurals i neurofuncionals lligades a variables clíniques, evolutives i de resposta a tractament. Així doncs, als estudis presentats en aquesta investigació s'han descrit fenotips de neuroimatge vinculats a característiques clíniques específiques de subtipus depressius com la depressió que apareix en el decurs d'un trastorn obsessiu-compulsiu i la depressió malenconiosa. Igualment s'han detectat característiques neuroestructurals i neurofuncionals relacionades amb variables evolutives com el número de recurrències i el temps per assolir la remissió simptomàtica o amb la resposta al tractament antidepressiu.

4.1. ESTUDI 1: Estudi de les alteracions neuroestructurals subjacents a la depressió quan apareix en el decurs d'un trastorn obsessiu-compulsiu

En el primer dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral es va determinar que els pacients que presentaven història de trastorn depressiu major (TDM) en el decurs d'un trastorn obsessiu-compulsiu (TOC) mostraven una reducció de volum més pronunciada a l'escorça orbito-frontal medial (EOFm), la qual presentava un patró diferencial de correlacions amb altres àrees cerebrals rellevants quan se'ls comparava amb un grup de pacients amb TOC pur.

Si ens centrem en la reducció de volum de l'EOFm, és important referir que nombrosos estudis han vinculat alteracions neuroestructurals i neurofuncionals en aquesta àrea amb el trastorn depressiu major (65, 67, 202, 203) i el trastorn obsessiu-compulsiu (204-207), però també amb altres malalties com l'esquizofrènia (208, 209), els trastorns per abús de substàncies (210, 211), els trastorns de la personalitat (212) i els trastorns generalitzats del desenvolupament (213). Aquesta relativa omnipresència de les alteracions de l'EOFm en trastorns aparentment dispars es podria interpretar com la d'una franca inespecificitat de la mateixa o, des d'una perspectiva molt més interessant, com una oportunitat per estudiar el substrat neuroanatòmic comú entre trastorns que poden aparèixer de forma comòrbida, com és el cas de la depressió en el decurs del TOC. Donat que l'EOFm constitueix un element fonamental en els circuits cerebrals que regulen les emocions i la resposta a la recompensa, es podria especular que una alteració en aquesta àrea actuaria com un factor de vulnerabilitat o de risc incrementat per desenvolupar diversos trastorns mentals i/o neurològics que es caracteritzarien per comportar una disfunció en el processament i regulació de les emocions i la conducta motivada. En aquesta línia, en el nostre estudi, els pacients amb TOC mostraven una disminució de volum a l'EOFm que era més important en aquells que presentaven o havien presentat depressió, fet que podria indicar un major grau de vulnerabilitat a desenvolupar trastorns d'ansietat i/o afectius en els pacients comòrbids degut a l'existència d'una major disregulació emocional.

En quant al patró de correlacions diferencial de l'EOFm, mentre que els pacients amb TOC pur presentaven una correlació significativa amb l'escorça cingulada rostral (ECAR), als pacients amb TDM i TOC es perdia aquesta correlació i s'observava un patró que comprenia l'escorça

prefrontal medial (EPFm), l'ínsula i l'amígdala. Per una banda, la relació observada entre l'EOFm i l'ECAR en els pacients amb TOC sense depressió es podria explicar pel paper d'ambdues regions en processos cognitius com la presa de decisions complexes i la monitorització de les accions (214, 215), funcions que formen part dels processos executius i que s'han vinculat a aspectes fenomenològics de la simptomatologia obsessivo-compulsiva (216, 217). D'altra banda, l'EPFm, l'ínsula i l'amígdala estan vinculades al processament de les emocions i la regulació de l'estat d'ànim, (215, 218-220) i canvis neuroestructurals, neurofuncionals i de connectivitat en aquestes àrees s'han relacionat amb la presència de clínica depressiva (84, 129, 220), amb la resposta al tractament antidepressiu (221), i amb la vulnerabilitat o susceptibilitat a presentar depressió (116, 221, 222). La relació observada entre l'EOFm i l'EPFm, l'ínsula i l'amígdala i la pèrdua de la correlació amb l'ECAR en els pacients que presenten clínica depressiva podria estar reflectint la disrupció en la connectivitat fronto-límbica que s'ha proposat com a fenotip de neuroimatge i que s'ha relacionat amb una pèrdua del control cognitiu de les emocions en el trastorn depressiu major (veure apartat **1.1.8**).

De les anàlisis dels patrons de correlacions podem extreure que les dades que ens informen de la connectivitat estructural poden ser útils en la determinació de fenotips de neuroimatge que ens permetin diferenciar entre grups de pacients. En la nostra investigació observem un patró de correlacions que ens dóna la possibilitat de diferenciar pacients amb subtipus concrets de trastorn depressiu com és el cas de la depressió que apareix en el decurs d'un TOC, afavorint d'aquesta manera el coneixement de les bases neurals comuns i diferencials del TDM i el TOC, coneixement que en un futur pot possibilitar un abordatge més específic d'aquests pacients i d'aquesta manera millorar el seu pronòstic.

4.2. ESTUDI 2: Estudi transversal i longitudinal de les alteracions neuroestructurals subjacents a la depressió malenconiosa

Al segon estudi de la nostra investigació, es van determinar alteracions volumètriques a la substància grisa insular esquerra i a la substància blanca del tegment tronccencefàlic superior en un grup de pacients amb depressió malenconiosa, alteracions que podrien estar relacionades amb les característiques clíniques específiques de la malenconia donat que no són troballes comuns en els treballs que avaluen mostres generals de pacients amb TDM. En aquesta part del treball es van trobar relacions clares entre el volum d'algunes estructures i variables clíniques com el temps fins assolir la remissió clínica. A l'analitzar l'evolució d'aquesta mostra de pacients malenconiosos vam detectar interaccions específiques de la substància blanca tronccencefàlica amb l'edat, així com una associació entre el nombre de recaigudes i els canvis de volum al llarg del temps a la substància gris de l'ínsula.

4.2.1. Estudi transversal

En la mostra de 70 pacients amb depressió malenconiosa es va observar una reducció volumètrica de l'ínsula posterior esquerra. Es tracta d'una troballa francament interessant ja que presenta diverses ramificacions i/o interpretacions. En primer lloc, els estudis de neuroimatge funcional han vinculat l'ínsula amb la regulació de l'estat d'ànim, havent-se descrit alteracions de l'activitat insular en pacients depressius (76). En segon lloc, l'ínsula juga un paper fonamental en el processament de la informació somatosensorial i interoceptiva (223, 224), fet que es pot vincular amb un dels símptomes més comuns de la depressió com

serien les queixes somàtiques (126), les quals són especialment freqüents en la depressió malenconiosa (127). En la mateixa línia, en pacients depressius s'han definit alteracions a la nocicepció (123), la consciència interoceptiva (124) i la percepció del cos (125), dades que també podrien relacionar-se en última instància amb la regió insular. En aquest punt seria important realitzar una reflexió sobre un dels símptomes clàssics i fonamentals de la malenconia, la tristesa vital, la qual es defineix com una tristesa aclaparadora, autònoma, desvinculada del desencadenant, corporalitzada, psicofísica, persistent, areactiva i no modificable voluntàriament (225). Els pacients solen donar-li un caràcter global, i la qualifiquen com intensa, inexplicable, diferent a qualsevol altra i, en la majoria d'ocasions és referida a un lloc físic concret, bàsicament a la zona precordial o epigàstrica. (226). Es tracta doncs d'un símptoma ben definit en el qual conflueixen un estat afectiu concret, la tristesa, amb una sensació física difícilment explicable però localitzable a nivell somàtic. En aquest punt sorgeix la pregunta de si la implicació de l'ínsula en la producció d'estats afectius concrets i en el processament de la informació somatosensorial i interoceptiva pot tenir res a veure en l'aparició d'aquesta característica clínica tan específica de la malenconia. Per últim, l'ínsula presenta com una de les seves funcions principals, la regulació de la resposta autonòmica i endocrina, fet que podria estar vinculant una alteració a aquest nivell amb una resposta incrementada a l'estrés, com de fet s'ha descrit en la malenconia (227, 228).

La segona troballa rellevant de l'estudi transversal és l'increment de la substància blanca en l'àrea del tegment tronccencefàlic superior. Alguns autors havien descrit alteracions estructurals al tronc cerebral en pacients depressius, però les dades obtingudes són difícils d'interpretar de forma global donada la diversitat de les variables quantificades. De totes

maneres, sembla coherent relacionar el tronc de l'encèfal amb la neurobiologia de la depressió, sobretot considerant la presència de nuclis neuronals fonamentals en aquesta regió, com és el cas dels nuclis productors de monoamines (229), o bé tenint en compte el paper que juga aquesta regió en la transmissió d'informació interoceptiva (223, 224) i en la regulació neurondocrina (227, 230). La següent pregunta que se'ns planteja és per què observem un augment de substància blanca i no un decrement de la mateixa. Si considerem que la mielinització constitueix un marcador de la maduració dels teixits associats amb l'activitat neuronal (231, 232) i tenim en compte que s'ha descrit un increment d'activitat a la protuberància vinculat a la severitat de la clínica depressiva (172), podríem hipotetitzar que aquests canvis estructurals puguin tenir un origen funcional i, per tant, es podria concloure que un increment de la mielinització al tronc cerebral dels pacients amb TDM podria estar reflectint un increment sostingut de l'activitat en aquesta zona.

Més enllà d'aquestes dues troballes principals, que es podrien relacionar directament amb la malenconia i constituir fenotips de neuroimatge que permetin identificar i diferenciar aquests pacients de la resta de pacients amb trastorn depressiu major, es va analitzar la interacció de les variables de neuroimatge i variables sociodemogràfiques com l'edat o el gènere, variables clíniques com la intensitat de la simptomatologia depressiva, o variables evolutives com el temps fins assolir la remissió de la clínica. A l'analitzar els efectes específics relacionats amb el gènere, vam detectar que els pacients depressius de gènere masculí mostraven una disminució de volum al tàlem dret. Més precisament, l'alteració es localitzava a la regió dels nuclis talàmics ventral posteromedial i centromedial, els quals reben informació del tronc cerebral superior i han estat relacionats amb el processament interoceptiu i amb l'excitabilitat

cerebral (o *arousal*), respectivament (224, 233). El nucli ventral posteromedial emet projeccions amb informació interoceptiva cap a l'ínsula posterior, establint-se així un vincle entre la part superior del tronc cerebral i l'ínsula. Segons els nostres resultats, que inclouen alteracions a l'ínsula, el tronc cerebral i el tàlem, podríem suggerir que a la malenconia existeix una alteració dels circuits centrals que processen la informació interoceptiva. A més, les alteracions al sistema regulador de l'activació cerebral es poden relacionar probablement amb les alteracions del cicle del son tan característiques de la malenconia (185), alteracions que, curiosament, són més freqüentment observades en homes (234). En quant als efectes específics relacionats amb l'edat, es va observar una reducció del volum de la substància blanca periventricular als pacients de més edat. Aquestes alteracions frontals de substància blanca, a la regió que conté les connexions transcalloses que connecten les regions premotores dels dos hemisferis (235), podrien estar relacionades amb les alteracions psicomotores característiques dels pacients malenconiosos d'edat avançada (236). Pel que fa a la relació amb les variables clíniques, els pacients malenconiosos amb menors volums de l'hipocamp esquerre requerien més temps per manifestar una millora simptomàtica un cop iniciat el tractament. Aquesta troballa coincideix amb dades prèvies de la literatura que mostren una relació directa entre el volum hipocampal i la resposta al tractament (237, 238). Si ens centrem en la gravetat simptomàtica, la puntuació a la subescala 'nuclear' (o *core*) del HAM-D es relacionava amb el volum del cíngol posterior. Encara que aquesta va ser una troballa inesperada, s'han descrit increments de volum a l'escorça cingulada posterior en TDM (52), fet que, a més, pot estar relacionat amb les alteracions del sistema de repòs (*default-mode network*) detectades recentment en la depressió (239).

4.2.2. Estudi longitudinal

En el treball longitudinal vam poder estudiar l'evolució de les alteracions volumètriques de 30 dels 70 pacients inicials després de 7 anys de la primera RM. Vam observar patrons d'evolució diferencials en funció de l'àrea estudiada. En el cas de l'increment de substància blanca a la regió del tegment tronccencefàlic superior, en la segona ressonància els pacients amb depressió malenconiosa presentaven una reducció del volum d'aquesta regió respecte la primera RM. En canvi, els controls mostraven una patró completament diferent, determinant-se un increment relatiu de la substància blanca en aquesta regió. Tenint en compte que el cicle de mielinització activa de la regió del tegment tronccencefàlic superior s'allarga fins als 70-80 anys (240), aquesta troballa podria ser interpretada com un signe d'envelliment accelerat d'aquesta regió en la malenconia.

En el cas de la regió insular esquerra vam observar una reducció de volum entre les dues RM, reducció que s'observava tant en pacients com en controls. A més, és important destacar el fet que la reducció de volum observada entre les dues exploracions de RM a l'àrea insular de forma bilateral i, addicionalment, també en l'àrea occipital, mostrava una relació clara amb el número de recaigudes depressives registrades en aquest període. Aquestes dades, en combinació amb la reducció de volum de substància grisa de la part posterior del gir temporal mig observat entre les dues valoracions, podrien donar suport a la hipòtesi que proposa que els canvis volumètrics observats en la malenconia podrien tenir un origen degeneratiu (162). De totes maneres, dos fets anirien en contra d'aquesta hipòtesi, en primer lloc que el volum insular en la primera RM no mostrava cap relació amb el nombre d'episodis depressius previs i

en segon lloc que el volum d'aquesta regió entre les dues ressonàncies seguia el mateix patró evolutiu en els pacients que en els controls. Aquesta troballa és difícil de conciliar amb la hipòtesi de la neurodegeneració com a explicació fisiopatològica única dels canvis volumètrics observats en la malenconia, i de fet, ens permetria especular sobre un hipotètic desenvolupament anòmal d'algunes de les regions implicades. Sembla per tant plausible afirmar que en la depressió malenconiosa es poden observar alteracions anatòmiques de diferent etiologia, possiblement amb determinada especificitat regional en funció de la causa de l'alteració estructural. Per tant, podríem suggerir que els canvis volumètrics associats a la malenconia estarien reflectint la coexistència d'un substrat neurobiològic "mixte" en el qual hi intervendrien factors que haurien influït en el desenvolupament normal de les estructures cerebrals juntament amb d'altres, que ens estarien mostrant un envelliment prematur o la neurodegeneració progressiva d'algunes àrees.

4.3. ESTUDI 3: Correlats neurofuncionals de la resposta a un tractament amb estimulació magnètica transcranial repetitiva

Des del punt de vista neurofuncional, al nostre tercer treball, en un grup de pacients amb TDM es va detectar una associació entre la resposta al tractament d'estimulació magnètica transcranial repetitiva (EMTr) i l'activitat pre-tractament a l'escorça perigenual dreta, l'escorça orbito-frontal medial esquerra, l'escorça frontal mitja dreta i el putamen ventro-caudal esquerre. Els resultats obtinguts en aquest estudi són rellevants, en primer lloc perquè vinculen la resposta clínica a EMTr amb l'activitat d'un conjunt de regions que han estat

consistentment implicades en el processament emocional i en la regulació de l'estat d'ànim (241-243), i en segon lloc perquè ens permeten afirmar que tant les activacions com les desactivacions observades amb ressonància magnètica funcional (RMf) poden relacionar-se amb la resposta al tractament amb EMTr, i per tant poden considerar-se correlats o predictors de la millora clínica.

L'escorça cingulada anterior (ECA) és la regió que més consistentment s'ha vinculat a la resposta a tractament antidepressiu. Els estudis de neuroimatge realitzats en subjectes depressius suggereixen que la hiperactivitat de l'ECA, concretament a les regions subgenual i pregenual, actua com a predictor de resposta a diferents intervencions antidepressives, les quals inclouen fàrmacs (81-87) (però veure (88)), privació de son (89), EMTr (90) i cingulotomia (91). Aquesta idea ha estat confirmada per una recent metaanàlisi, la qual conclou l'existència d'una relació positiva entre l'augment d'activitat al cíngol anterior rostral i la resposta al tractament independentment de les estratègies de tractament i les tècniques d'imatge emprades (92). En aquest punt seria interessant especular sobre el grau d'especificitat de la relació de l'ECA amb la resposta a tractament. De fet, l'ECA s'ha associat a la resposta al tractament no només en la depressió major, sinó també en trastorns d'ansietat com el trastorn obsessiu-compulsiu (244, 245), el trastorn d'ansietat generalitzada (246, 247) o el trastorn d'estrès post-traumàtic (248), fet que podria estar suggerint que l'activitat de l'ECA actuaria com a predictor de resposta al tractament en diferents trastorns afectius. La pregunta que sorgeix en aquest punt és si la relació de l'activitat en l'ECA amb la millora clínica ens està indicant la tendència a millorar que presenta un pacient amb un trastorn

concret, o bé ens estaria determinant els correlats neurobiològics de la resposta a una determinada estratègia antidepressiva, independentment de quin sigui el procés de base.

Si ens centrem en el per què de la relació entre desactivació i millora clínica, d'entrada podria semblar complexe d'interpretar, ja que podríem considerar dues possibilitats, per una banda que els pacients depressius presentessin una hiperactivitat regional prèvia a l'inici del tractament, o bé que es caracteritzessin per una dificultat per desactivar de forma efectiva les àrees vinculades amb la tasca estudiada, que tal com es refereix en l'article és una tasca eminentment cognitiva de fluència verbal. Donats els resultats dels estudis realitzats en pacients depressius, els quals determinen un increment d'activitat i de connectivitat funcional a l'escorça prefrontal i cingulada anterior (66, 75, 249), podríem inferir que la reducció de la desactivació s'explicaria millor per una hiperactivitat basal que per un dèficit de desactivació durant la tasca. Amb aquesta interpretació, els resultats podrien semblar contradictoris amb els treballs que relacionen l'hipometabolisme i la disminució de l'activitat induïda per tasques a l'escorça cingulada anterior amb la millora clínica (88, 250-253). Aquesta discordància podria estar reflectint diferències metodològiques entre els estudis, com podrien ser diferències en els protocols i/o els procediments d'imatge emprats. No obstant això, també és important assenyalar que els predictors de resposta a diferents estratègies terapèutiques podrien variar en funció dels seus mecanismes d'acció (251, 254, 255) i, de fet, s'ha proposat l'existència d'una certa especificitat regional en què les subdivisions de l'ECA podrien estar relacionades de forma diferencial amb la resposta al tractament en funció de la modalitat del mateix (92). Segons aquesta hipòtesi, la psicoteràpia i la farmacoteràpia tindrien diferents dianes

cerebrals, que estarien relacionats amb la regulació de dalt a baix (*top-down*) i de baix a dalt (*bottom-up*), respectivament (252, 256).

Pel que fa a la resta de regions identificades en el present treball com a correlats de resposta al tractament, l'evidència científica al respecte és menys consistent que en el cas de l'escorça cingulada anterior. En el cas de l'escorça orbito-frontal, els resultats dels estudis realitzats fins a la data actual suggereixen que l'hipometabolisme basal (197) i l'alteració de la connectivitat funcional amb àrees corticals i subcorticals (257) estan relacionats amb la resposta antidepressiva. De la mateixa manera, la menor desactivació del gir frontal mig dret durant l'estimulació dolorosa (81) i l'hipometabolisme basal a l'àrea putaminal s'han proposat com a biomarcadors de resposta al tractament (197). Més enllà del paper d'aquestes regions en la resposta al tractament, els estudis de neuroimatge funcional les han vinculat amb la depressió major, proposant-se com àrees rellevants dins la seva fisiopatologia (156, 258, 259).

En la nostra investigació, la relació entre la millora clínica després de tractament amb EMTr i l'activitat del putamen ventro-caudal esquerre perdia la significació estadística després de retirar de l'anàlisi als pacients bipolars, fet que en part es podria vincular a la reducció de la mida mostral, però que també es podria relacionar amb el tipus de trastorn afectiu, podent-se definir patrons de correlacions diferencials entre depressió unipolar i bipolar.

Pel que fa a les dades estructurals, treballs previs han determinat l'existència d'una reducció volumètrica a l'escorça prefrontal i als nuclis de la base en pacients depressius (139, 159, 260, 261). En el nostre estudi, l'única àrea que va mostrar una correlació volumètrica amb la

resposta a EMTr va ser l'escorça orbito-frontal medial esquerra. Aquesta coincidència parcial entre les dades estructurals i funcionals suggereix que ambdós tipus de dades podrien constituir correlats relativament independents de resposta al tractament, i que per tant ens donarien informació complementària a l'hora d'establir marcadors de millora clínica.

Un altre aspecte interessant en aquest treball és el fet que a l'analitzar si existien diferències entre depressius i controls sans en l'activitat de les àrees que correlacionaven amb la resposta a tractament, l'única àrea que va mostrar diferències era l'escorça frontal mitja. D'aquesta dada es pot concloure que les fluctuacions normals de l'activitat cerebral poden relacionar-se amb la resposta a tractament, sense que sigui necessari que estiguin alterades ni que es puguin considerar patològiques, fet que ens porta a reflexionar sobre el que és la normalitat i sobre què significa patologia i sobre la definició exacte de fenotip de neuroimatge, que no tindria perquè correspondre a una característica anòmala en tots els casos.

4.4. LIMITACIONS

4.4.1. Limitacions relacionades amb la selecció de la mostra i les variables clíniques

En els tres estudis que inclouen aquesta investigació no es pot descartar la influència de la farmacoteràpia actual o prèvia en les troballes neuroestructurals o neurofuncionals. De totes maneres, en cap dels tres estudis d'aquesta tesi es va detectar un efecte significatiu de la

variable durada del tractament, ja que les correlacions amb les troballes de neuroimatge no van ser significatives en cap cas.

En el primer i el segon estudis podem trobar alguna dificultat per generalitzar els resultats a una població de pacients amb trastorn depressiu major, donat que en el primer no es va incloure un grup amb TDM pur i en el segon no es va incloure un grup de TDM sense malenconia.

Al primer estudi, es van incloure pacients en diferents estats de clínica depressiva, ja que alguns complien criteris d'episodi depressiu i altres estaven asimptomàtics, o alguns presentaven història prèvia de depressió i d'altres es trobaven en el primer episodi clínic. En aquest sentit, no podem descartar la influència de l'estat anímic en l'estructura cerebral en el moment de la RM. De fet, en la nostra investigació es detecta una major reducció del volum de l'escorça orbito-frontal lateral esquerra en els pacients amb història prèvia de depressió quan se'ls compara amb els pacients amb un primer episodi depressiu.

4.4.2. Limitacions relacionades amb el protocol de EMTr

Al tercer estudi vam utilitzar l'anomenada "*regla dels 5 cm*" per localitzar l'escorça prefrontal dorso-lateral. Probablement la localització s'hauria realitzat de forma més acurada si haguéssim utilitzat mètodes de neuronavegació, fet que en teoria permetria establir predictors de resposta més fiables. De totes maneres, el mètode utilitzat a la nostra investigació és àmpliament emprat en molts dels assajos clínics que valoren la resposta a

tractaments d'EMTr avui en dia (219, 262, 263) i, per tant, l'ús de la "regla dels 5 cm" ens aporta un plantejament molt més reproducible en entorns clínics.

4.4.3. Limitacions relacionades amb l'adquisició i l'anàlisi de les imatges

Les versions del programa de processat i anàlisi d'imatge *Statistical Parametric Mapping* (SPM) utilitzades han estat diferents en els tres treballs d'aquesta tesi. En el primer treball es va utilitzar la versió SPM99, en el segon la versió SPM2, mentre que en el tercer es va usar la versió SPM5. Més enllà de la distància temporal entre els moments de realització d'aquests estudis, en el primer cas es va decidir fer servir la versió del programa més antiga de les actualment disponibles donat que es va partir dels resultats d'un estudi previ del nostre grup (200) que havien estat obtingudes amb aquesta versió. Per altra banda, l'ús de la versió SPM2 en el segon treball va estar motivada per la necessitat de fer un processament longitudinal de les dades que requeria l'ús d'algoritmes de normalització i segmentació de les imatges que no estan disponibles en les versions més actuals del programa. En aquests dos casos, hem d'acceptar que els algoritmes de processat d'imatge disponibles en les versions més actuals del programa poden millorar tant la segmentació dels teixits cerebrals (en substància gris, blanca i LCR), com la seva normalització, pel que no podem descartar que la sensibilitat i especificitat de les nostres troballes hagués estat millor si haguéssim emprat aquestes versions. En qualsevol cas, les dades d'aquests dos estudis havien estat obtingudes temps abans de la realització dels dos articles (fins a 7 anys abans en el cas del segon treball), pel que es van usar paràmetres d'adquisició d'imatge possiblement poc adequats per ser processats amb els algoritmes d'imatge més actuals. La raó de que aquestes imatges fossin obtingudes

amb anterioritat a la realització dels articles fou que, en el primer cas, es van reanlitzar les dades obtingudes per un treball previ (200), i, en el segon cas, que es va decidir esperar 7 anys entre la realització de les dues adquisicions de RM per tal de maximitzar la probabilitat de trobar canvis estructurals longitudinals. Per últim, en el tercer treball es va usar la versió SPM5, tot i que en aquest cas, al tractar-se de dades bàsicament de RMf, podem dir que no va suposar cap limitació fer servir aquesta versió, donat que els algorismes de processat i anàlisi de RMf gairebé no s'han modificat en les dues últimes versions del programa. A més, en aquest tercer estudi, malgrat que no es va realitzar una valoració global de tot el cervell, l'adquisició realitzada abarcava tot el lòbul frontal, des del vèrtex fins a l'opercle frontal, incloent-se d'aquesta manera la majoria d'àrees implicades en la tasca de generació de paraules que vam utilitzar en aquest estudi

4.5. VALORACIÓ GLOBAL DELS RESULTATS OBTINGUTS EN AQUESTA TESI DOCTORAL

En concordància amb les hipòtesis i els objectius del present treball, s'han descrit un conjunt d'alteracions neuroestructurals i neurofuncionals que es poden considerar correlats neurals d'aspectes clínics com el subtipus depressiu, d'aspectes evolutius com el nombre de recurrències clíniques, o d'aspectes relacionats amb la resposta al tractament antidepressiu. Aquests correlats es podrien considerar, segons el nostre criteri, com a fenotips de neuroimatge, ja que s'associen a característiques concretes del trastorn depressiu major i ens permeten diferenciar entre grups/subgrups de pacients.

CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

A. Els pacients en els quals el Trastorn Depressiu Major (TDM) apareix en el decurs d'un trastorn obsessiu-compulsiu (TOC) presenten alteracions neuroanatòmiques característiques.

a. Mostren una major reducció del volum de substància grisa a l'escorça orbito-frontal medial (EOFm) quan els comparem amb pacients amb TOC sense TDM.

b. Mostren patrons diferencials de correlacions entre el volum de substància grisa de l'EOFm i la resta del cervell. En els pacients amb TDM+TOC el patró inclou àrees com el gir frontal medial, l'ínsula dreta i l'amígdala, mentre que en els pacient amb TOC pur, aquestes correlacions únicament involucren l'escorça cingulada anterior rostral.

B. Els pacients amb TDM amb malenconia manifesten alteracions neuroanatòmiques característiques relacionades amb aspectes clínics i d'evolució de la malaltia i de resposta al tractament.

a. Mostren reduccions de susbtància grisa a l'ínsula esquerra i increments de substància blanca (SB) a la regió del tegment tronccencefàlic superior.

b. Mostren alteracions neuroanatòmiques relacionades amb el gènere i l'edat. Els pacients de sexe masculí presenten una disminució de susbtància gris al tàlem dret,

mentre que els pacients d'edat avançada mostren una reducció de la substància blanca periventricular.

c. Mostren alteracions neuroanatòmiques relacionades amb la resposta a tractament.

La reducció de volum de l'ínsula, l'hipocamp i l'escorça parietal lateral de l'hemisferi esquerre es relacionen amb una recuperació més lenta un cop iniciat el tractament.

C. Els pacients amb TDM amb malenconia presenten alteracions neuroanatòmiques característiques vinculades al curs de la malaltia al llarg del temps.

a. Mostren una evolució temporal diferencial del volum de substància blanca a la regió del tegment troncocefàlic superior quan se'ls compara amb els controls. Els pacients presenten una reducció del volum de substància blanca mentre que els controls presenten un increment de la mateixa.

b. Mostren una evolució temporal del volum de substància gris que es relaciona amb el nombre de recaigudes. El decrement de substància gris en ambdues ínsules correlaciona amb el nombre de recaigudes durant el seguiment.

D. Els pacients amb TDM presenten característiques neurofuncionals i neuroestructurals que es poden considerar com a biomarcadors de resposta a teràpies físiques com l'estimulació magnètica transcranial repetitiva (EMTr). Els pacients amb TDM tractats amb EMTr activa presenten un patró de correlacions entre la milloria clínica i l'activitat cerebral pretractament

diferent del que presenten els pacients que van rebre EMTr placebo. Aquest patró es pot considerar com un marcador de resposta al tractament.

a. Mostren una relació entre la reducció de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (Escala de Depressió de Hamilton, HAM-D) després del tractament amb EMTr i l'activitat cerebral pre-tractament a l'escorça cingulada ventral anterior, l'escorça orbito-frontal medial esquerra (mEOF), el gir frontal mig dret i el putamen ventro-caudal esquerre, relació que no s'observa als pacients tractats amb EMTr placebo.

b. Mostren una relació entre la reducció de la HAM-D i el volum de la mEOF, que no s'observa en pacients tractats amb EMTr placebo.

BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

1. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Apr 15;49(1-2):1-52.
2. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys.* 1977;9(1):97-100, 8.
3. Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience.* 2009 Nov 24;164(1):300-30.
4. Kumar A, Miller D, Ewbank D, Yousem D, Newberg A, Samuels S, et al. Quantitative anatomic measures and comorbid medical illness in late-life major depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997 Winter;5(1):15-25.
5. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke.* 1986 Nov-Dec;17(6):1090-7.
6. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry.* 1990 Feb;147(2):187-9.
7. Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP, Belle SH, Huff FJ, Wolf GL. Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Arch Neurol.* 1990 Oct;47(10):1107-11.
8. Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehringer CM, Wohl M. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Sep;51(9):677-86.

9. Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;243(1):41-6.
10. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry.* 1995 Feb 1;37(3):151-60.
11. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Jan;50(1):7-16.
12. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, et al. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Sep;52(9):747-55.
13. Guze BH, Szuba MP. Leukoencephalopathy and major depression: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 1992 Nov;45(3):169-75.
14. Dupont RM, Jernigan TL, Butters N, Delis D, Hesselink JR, Heindel W, et al. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. Clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Jan;47(1):55-9.
15. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351-6.
16. Moore PB, El-Badri SM, Cousins D, Shepherd DJ, Young AH, McAllister VL, et al. White matter lesions and season of birth of patients with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry.* 2001 Sep;158(9):1521-4.

17. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1246-52.
18. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915-22.
19. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997 Apr;154(4):497-501.
20. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984 Mar;107 (Pt 1):81-93.
21. Robinson RG, Szetela B. Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*. 1981 May;9(5):447-53.
22. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Hopwood MJ. Lesion location and poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Fall;8(4):399-403.
23. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ*. 1998 Oct 10;317(7164):982-4.
24. Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1280-7.
25. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke*. 1994 Apr;25(4):798-801.

26. Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1991 May;148(5):617-20.
27. O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996 Apr;168(4):477-85.
28. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1212-5.
29. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke*. 1999 Oct;30(10):2159-66.
30. Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Nemeroff CB. Caudate hyperintensities in elderly depressed patients with neuroleptic-induced parkinsonism. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1991 Apr-Jun;4(2):86-9.
31. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KR, Ashtari M, Auerbach C, Patel M. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke*. 1998 Mar;29(3):613-7.
32. Iidaka T, Nakajima T, Kawamoto K, Fukuda H, Suzuki Y, Maehara T, et al. Signal hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in elderly depressed patients. *Eur Neurol*. 1996;36(5):293-9.
33. Kumar A. Neuroimaging in pursuit of neurobiology: strengths, limitations, and the quest for new paradigms in depression and mood. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000 Fall;8(4):284-8.

34. Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging*. 1991 May-Jun;12(3):245-7.
35. Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1567-74.
36. Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 May;27(3):539-44.
37. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry*. 2001 May 1;49(9):803-6.
38. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Sep;59(9):785-92.
39. Lesser IM, Miller BL, Boone KB, Hill-Gutierrez E, Mehringer CM, Wong K, et al. Brain injury and cognitive function in late-onset psychotic depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991 Winter;3(1):33-40.
40. Lyness JM, Caine ED, Cox C, King DA, Conwell Y, Olivares T. Cerebrovascular risk factors and later-life major depression. Testing a small-vessel brain disease model. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998 Winter;6(1):5-13.
41. Lenze E, Cross D, McKeel D, Neuman RJ, Sheline YI. White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 1999 Oct;156(10):1602-7.

42. Kumar A, Mintz J, Bilker W, Gottlieb G. Autonomous neurobiological pathways to late-life major depressive disorder: clinical and pathophysiological implications. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Feb;26(2):229-36.
43. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1133-8.
44. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 13;158(13):1422-6.
45. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*. 1997 Jan-Feb;6(1):43-9.
46. Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, Yue K, Huda A, Curran J, et al. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. 2002 Apr;159(4):630-6.
47. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Apr 30;93(9):3908-13.
48. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*. 1999 Jun 15;19(12):5034-43.
49. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000 Aug 15;48(4):301-9.
50. Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry*. 2002 Jul;17 Suppl 3:300-5.

51. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1516-8.
52. Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry*. 2002 May;180:434-40.
53. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000 Jan;30(1):117-25.
54. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun;172:527-32.
55. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9.
56. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Oct;65(10):1156-65.
57. Kronmuller KT, Pantel J, Kohler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA, et al. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):472-3.
58. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):83-9.
59. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 4;100(3):1387-92.

60. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN, Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med.* 1994 Jun;35(6):929-34.
61. Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, et al. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med.* 1996 Mar;37(3):410-4.
62. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, et al. Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997 Winter;9(1):55-63.
63. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med.* 1995 Mar;25(2):247-61.
64. Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, et al. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport.* 1998 Oct 5;9(14):3253-8.
65. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994 Fall;6(4):428-42.
66. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* 2008 Aug;13(8):663-81.
67. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct 15;48(8):813-29.
68. Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep;162(9):1706-12.

69. Forester BP, Finn CT, Berlow YA, Wardrop M, Renshaw PF, Moore CM. Brain lithium, N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord*. 2008 Sep;10(6):691-700.
70. Yucel K, McKinnon MC, Chahal R, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R, et al. Anterior cingulate volumes in never-treated patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Dec;33(13):3157-63.
71. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997 Apr 24;386(6627):824-7.
72. Inagaki M, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):231-6.
73. Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, et al. Brain metabolic changes associated with predisposition to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients--a preliminary PET study. *J Psychiatr Res*. 2007 Oct;41(7):591-9.
74. Mah L, Zarate CA, Jr., Singh J, Duan YF, Luckenbaugh DA, Manji HK, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry*. 2007 Mar 15;61(6):765-75.
75. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):429-37.

76. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999 May;156(5):675-82.
77. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*. 2000;126:413-31.
78. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, Geraci M, Schwarz M, Bonne O, et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):765-73.
79. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, Luckenbaugh DA, Waldeck T, Geraci M, et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):521-31.
80. Yang TT, Simmons AN, Matthews SC, Tapert SF, Frank GK, Max JE, et al. Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jan;49(1):42-51.
81. Lopez-Sola M, Pujol J, Hernandez-Ribas R, Harrison BJ, Contreras-Rodriguez O, Soriano-Mas C, et al. Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Oct;35(11):2305-17.
82. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):407-14.
83. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 1997 Mar 3;8(4):1057-61.

84. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):64-75.
85. Brockmann H, Zobel A, Joe A, Biermann K, Scheef L, Schuhmacher A, et al. The value of HMPAO SPECT in predicting treatment response to citalopram in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 2009 Aug 30;173(2):107-12.
86. Roy M, Harvey PO, Berlim MT, Mamdani F, Beaulieu MM, Turecki G, et al. Medial prefrontal cortex activity during memory encoding of pictures and its relation to symptomatic improvement after citalopram treatment in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 May;35(3):152-62.
87. Keedwell PA, Drapier D, Surguladze S, Giampietro V, Brammer M, Phillips M. Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):120-5.
88. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res*. 1999 Oct 11;91(3):127-39.
89. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1149-58.
90. Langguth B, Wiegand R, Kharraz A, Landgrebe M, Marienhagen J, Frick U, et al. Pre-treatment anterior cingulate activity as a predictor of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):633-8.

91. Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):1010-7.
92. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):183-206.
93. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Apr;11(2):240-9.
94. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):461-7.
95. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 Mar 3;45(5):651-60.
96. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998 Jun 22;9(9):2023-8.
97. Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):708-14.
98. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1992 Sep;12(9):3628-41.
99. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*. 1998 Oct 5;9(14):3301-7.

100. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Apr;54(4):364-74.
101. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000 Jul 15;48(2):147-62.
102. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jul;55(7):663-4.
103. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Mar;56(3):254-60.
104. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002 Mar;71(3):431-47.
105. Watkins PC, Mathews A, Williamson DA, Fuller RD. Mood-congruent memory in depression: emotional priming or elaboration? *J Abnorm Psychol*. 1992 Aug;101(3):581-6.
106. Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun 15;63(12):1155-62.
107. Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):693-707.

108. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 1;50(9):651-8.
109. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, et al. Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 Nov;32(6):423-9.
110. Chen CH, Suckling J, Ooi C, Fu CH, Williams SC, Walsh ND, et al. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jul;33(8):1909-18.
111. Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry*. 2006 May 1;59(9):816-20.
112. Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ. The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Mol Psychiatry*. 2008 Nov;13(11):1011-20.
113. Arce E, Simmons AN, Lovero KL, Stein MB, Paulus MP. Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Mar;196(4):661-72.
114. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Scott J, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):505-12.

115. Monk CS, Klein RG, Telzer EH, Schroth EA, Mannuzza S, Moulton JL, 3rd, et al. Amygdala and nucleus accumbens activation to emotional facial expressions in children and adolescents at risk for major depression. *Am J Psychiatry*. 2008 Jan;165(1):90-8.
116. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005 Jun;8(6):828-34.
117. Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, et al. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron*. 2004 Dec 16;44(6):1043-55.
118. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):318-27.
119. Dickie EW, Armony JL. Amygdala responses to unattended fearful faces: Interaction between sex and trait anxiety. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;162(1):51-7.
120. van der Veen FM, Evers EA, Deutz NE, Schmitt JA. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan;32(1):216-24.
121. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol*. 1982 Nov 20;212(1):38-52.
122. Mesulam MM, Mufson EJ. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*. 1982 Nov 20;212(1):1-22.

123. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1275-84.
124. Dunn BD, Dalgleish T, Ogilvie AD, Lawrence AD. Heartbeat perception in depression. *Behav Res Ther*. 2007 Aug;45(8):1921-30.
125. Wiebking C, Bauer A, de Greck M, Duncan NW, Tempelmann C, Northoff G. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed "material me". *World J Biol Psychiatry*. 2010 Apr;11(3):538-49.
126. Nyboe Jacobsen L, Smith Lassen I, Friis P, Videbech P, Wentzer Licht R. Bodily symptoms in moderate and severe depression. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(4):294-8.
127. Maes M. "Functional" or "psychosomatic" symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(5):564-73.
128. Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Urretavizcaya M, Deus J, Losilla JM, et al. CSF spaces of the Sylvian fissure region in severe melancholic depression. *Neuroimage*. 2002 Jan;15(1):103-6.
129. Cardoner N, Pujol J, Vallejo J, Urretavizcaya M, Deus J, Lopez-Sala A, et al. Enlargement of brain cerebrospinal fluid spaces as a predictor of poor clinical outcome in melancholia. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jun;64(6):691-7.
130. Lee HY, Tae WS, Yoon HK, Lee BT, Paik JW, Son KR, et al. Demonstration of decreased gray matter concentration in the midbrain encompassing the dorsal raphe nucleus and the limbic subcortical regions in major depressive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. 2011 Sep;133(1-2):128-36.

131. Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B, Kumar P, Christmas D, Milders M, et al. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J Affect Disord.* Sep;133(1-2):120-7.
132. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Jul;49(7):553-7.
133. Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res.* 1991 Oct;40(2):95-9.
134. Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1998 Nov 9;84(1):7-15.
135. Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res.* 1998 Dec 14;84(2-3):61-74.
136. Lenze EJ, Sheline YI. Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 1999 Dec;156(12):1989-91.
137. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry.* 1993 Apr 15-May 1;33(8-9):602-9.
138. Harvey I, Persaud R, Ron MA, Baker G, Murray RM. Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med.* 1994 Aug;24(3):689-99.

139. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2009 Nov;30(11):3719-35.
140. Duhamel B, Ferre JC, Jannin P, Gauvrit JY, Verin M, Millet B, et al. Chronic and treatment-resistant depression: a study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3Tesla. *Psychiatry Res.* 2010 May 30;182(2):111-6.
141. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiacki P, et al. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Sep;110(3):184-94.
142. Marchand WR, Lee JN, Garn C, Thatcher J, Gale P, Kreitschitz S, et al. Striatal and cortical midline activation and connectivity associated with suicidal ideation and depression in bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 2011 Oct;133(3):638-45.
143. Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LA, Ratner KG, Fava M. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res.* 2008 Nov;43(1):76-87.
144. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005 Feb 1;57(3):201-9.
145. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry.* 2006 Oct;163(10):1784-90.
146. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain.* 2007 Sep;130(Pt 9):2367-74.

147. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1994 Sep 15;36(6):381-8.
148. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992 Aug;22(3):607-15.
149. Ebert D, Feistel H, Barocka A. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: a study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res*. 1991 Dec;40(4):247-51.
150. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar;46(3):243-50.
151. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med*. 1997 Jul;27(4):931-42.
152. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*. 2003;47(1):21-6.
153. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehericy S, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):860-9.

154. Hugdahl K, Rund BR, Lund A, Asbjornsen A, Egeland J, Erslund L, et al. Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):286-93.
155. Wagner G, Sinsel E, Sobanski T, Kohler S, Marinou V, Mentzel HJ, et al. Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related FMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry*. 2006 May 15;59(10):958-65.
156. Drevets WC. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Dec;1121:499-527.
157. Zald D, Kim SW. *The Orbitofrontal Cortex*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2001.
158. Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000 Nov 15;48(10):971-5.
159. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu Rev Med*. 2011 Feb 18;62:461-74.
160. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):917-24.
161. Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, Green SR, Ernst M, Lynch TR, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2009 Nov;118(1-3):69-78.
162. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May;33(5):699-771.

163. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15;57(10):1079-88.
164. 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 Jul;30(7):1334-44.
165. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 15;61(2):198-209.
166. Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Domschke K, Bauer J, Kugel H, et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Feb;12(1):11-22.
167. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*. 2007 Aug 15;27(33):8877-84.
168. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, Yang TT, Paulus MP. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2008 Nov;111(1):13-20.
169. Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, et al. MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. *Psychiatry Res*. 2004 Sep 15;131(3):269-76.

170. Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, et al. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry*. 1995 Aug 1;38(3):180-4.
171. Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;181(1):64-70.
172. Graff-Guerrero A, Gonzalez-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, Vaugier V, Garcia-Reyna JC. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *J Affect Disord*. 2004 May;80(1):55-63.
173. Pillay SS, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Biol Psychiatry*. 1997 Jul 15;42(2):79-84.
174. Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, et al. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol*. Nov;80(2):395-9.
175. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 1;51(3):237-52.
176. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen AR, Egander A, Landbo B, Rasmussen NA, et al. The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol Med*. 2001 Oct;31(7):1147-58.

177. Chantiluke K, Halari R, Simic M, Pariante CM, Papadopoulos A, Giampietro V, et al. Fronto-Striato-Cerebellar Dysregulation in Adolescents with Depression During Motivated Attention. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 17.
178. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1830-40.
179. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115-8.
180. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2072-80.
181. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res*. 2004 Dec 15;132(2):141-7.
182. Ahdidan J, Hviid LB, Chakravarty MM, Ravnkilde B, Rosenberg R, Rodell A, et al. Longitudinal MR study of brain structure and hippocampus volume in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Mar;123(3):211-9.
183. Morys JM, Bobek-Billewicz B, Dziewiatkowski J, Ratajczak I, Pankiewicz P, Narkiewicz O, et al. A magnetic resonance volumetric study of the temporal lobe structures in depression. *Folia Morphol (Warsz)*. 2003 Nov;62(4):347-52.
184. Dotson VM, Beason-Held L, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal study of chronic depressive symptoms and regional cerebral blood flow in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Aug;24(8):809-19.

185. Leventhal AM, Rehm LP. The empirical status of melancholia: implications for psychology. *Clin Psychol Rev.* 2005 Jan;25(1):25-44.
186. Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry.* 2005 Mar;186:197-202.
187. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry.* 1994 Oct;55 Suppl:15-27; discussion 8-32.
188. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 1997 Oct;46(1):15-23.
189. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Jul;58(7):631-40.
190. Frodl T, Jager M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci.* 2008 Sep;33(5):423-30.
191. Chen PS, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC. White matter and subcortical gray matter lesion volume changes and late-life depression outcome: a 4-year magnetic resonance imaging study. *Int Psychogeriatr.* 2006 Sep;18(3):445-56.
192. 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 Nov;163(11):1905-17.

193. Milak MS, Parsey RV, Lee L, Oquendo MA, Olvet DM, Eipper F, et al. Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three months of treatment. *Psychiatry Res.* 2009 Jul 15;173(1):63-70.
194. Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res.* 2011 May;45(5):577-87.
195. Frodl T, Scheuerecker J, Schoepf V, Linn J, Koutsouleris N, Bokde AL, et al. Different effects of mirtazapine and venlafaxine on brain activation: an open randomized controlled fMRI study. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;72(4):448-57.
196. Canli T, Cooney RE, Goldin P, Shah M, Sivers H, Thomason ME, et al. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression. *Neuroreport.* 2005 Aug 22;16(12):1267-70.
197. Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW, et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 2005 Feb 1;57(3):220-8.
198. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J Psychiatr Res.* 2007 Aug;41(5):395-403.
199. Hoepfner J, Padberg F, Domes G, Zinke A, Herpertz SC, Grossheinrich N, et al. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on psychomotor symptoms in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Apr;260(3):197-202.
200. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985 May 11;1(8437):1106-7.

201. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*. 2009 Sep;219(1):2-13.
202. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 15;51(4):273-9.
203. Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Feb 15;55(4):353-8.
204. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):720-30.
205. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Oct;56(10):913-9.
206. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan;51(1):62-70.
207. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jun;61(6):564-76.
208. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):281-8.

209. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, et al. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *Jama*. 2001 Jul 25;286(4):427-35.
210. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642-52.
211. Lubman DI, Yucel M, Pantelis C. Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*. 2004 Dec;99(12):1491-502.
212. Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2360-73.
213. Girgis RR, Minshew NJ, Melhem NM, Nutche JJ, Keshavan MS, Hardan AY. Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):41-5.
214. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jun;2(6):417-24.
215. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4259-64.
216. Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2005 Jan 15;24(2):495-503.

217. Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci*. 2003 Jul;14(4):347-53.
218. Teasdale JD, Howard RJ, Cox SG, Ha Y, Brammer MJ, Williams SC, et al. Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am J Psychiatry*. 1999 Feb;156(2):209-15.
219. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uhde TW, Tancer ME. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):210-9.
220. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med*. 2000 Sep;30(5):1037-50.
221. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR, Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):522-32.
222. Kruger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):257-64.
223. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 1996 Oct;22(3):229-44.
224. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 2003 Aug;13(4):500-5.
225. Vallejo J. Aspectos clínicos de la depresión. Publ. XVI. Reun Nac SEPB, Aran Ed. Madrid., 1991.

226. Urretavizcaya M, Hernández-Ribas R. Clínica de la melancolía. Madrid: Panamericana; 2011.
227. Antonijevic IA. Depressive disorders -- is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan;31(1):1-15.
228. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-75.
229. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol*. 2007 Oct;34(7):865-77.
230. Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 22;313(4):643-68.
231. Demerens C, Stankoff B, Logak M, Anglade P, Allinquant B, Couraud F, et al. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Sep 3;93(18):9887-92.
232. Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron*. 2006 Mar 16;49(6):823-32.
233. Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev*. 2002 Sep;39(2-3):107-40.
234. Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug;159(8):1427-9.

235. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):989-94.
236. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, Mitchell P. The differential impact of age on the phenomenology of melancholia. *Psychol Med*. 2001 Oct;31(7):1231-6.
237. Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2000 Jun 15;47(12):1087-90.
238. MacQueen GM. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 Sep;34(5):343-9.
239. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, et al. Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Mar;34(4):932-843.
240. Yakovlev L, editor. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain
Oxford: Blackwell Scientific; 1967.
241. Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*. 2003 Oct 10;4:25.
242. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun;4(6):215-22.
243. Freedman LJ, Insel TR, Smith Y. Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2000 May 29;421(2):172-88.

244. Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 Nov 1;50(9):659-67.
245. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998 Nov 9;84(1):1-6.
246. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar;166(3):302-10.
247. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 May 1;63(9):858-63.
248. Bryant RA, Felmingham K, Kemp A, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*. 2008 Apr;38(4):555-61.
249. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002 Dec;12(6):527-44.
250. Konarski JZ, Kennedy SH, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, et al. Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 May;34(3):175-80.

251. McCormick LM, Boles Ponto LL, Pierson RK, Johnson HJ, Magnotta V, Brumm MC. Metabolic correlates of antidepressant and antipsychotic response in patients with psychotic depression undergoing electroconvulsive therapy. *J Ect.* 2007 Dec;23(4):265-73.
252. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry.* 2006 Apr;163(4):735-8.
253. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct.* 2008 Sep;213(1-2):93-118.
254. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jan;61(1):34-41.
255. Petersen TJ. Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *J Psychopharmacol.* 2006 May;20(3 Suppl):19-28.
256. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):788-96.
257. Lisiecka D, Meisenzahl E, Scheuerecker J, Schoepf V, Whitty P, Chaney A, et al. Neural correlates of treatment outcome in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 May;14(4):521-34.
258. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2009 Jun;166(6):702-10.
259. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron.* 2008 Sep 25;59(6):1037-50.

260. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1;45(9):1085-98.
261. van Tol MJ, van der Wee NJ, van den Heuvel OA, Nielen MM, Demenescu LR, Aleman A, et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*. Oct;67(10):1002-11.
262. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16.
263. Blumberger DM, Mulsant BH, Fitzgerald PB, Rajji TK, Ravindran AV, Young LT, et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Jul 8.